

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcel BLOCH

Né à Paris le 19 mai 1885,
Ancien interne des hôpitaux de Paris.

LA COAGULABILITÉ SANGUINE
MESURE CLINIQUE

Président : M. CHANTEMESSE, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914

THÈSE

N° 143

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcel BLOCH

Né à Paris le 19 mai 1885,
Ancien interne des hôpitaux de Paris.

LA COAGULABILITÉ SANGUINE

MESURE CLINIQUE



Président : M. CHANTEMESSE, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1914

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS : MM.	
Anatomie.	NICOLAS
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	WIDAL
Pathologie chirurgicale.	TEISSIER
Anatomie pathologique.	LEJARS
Histologie.	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	AUGUSTE BROCA
Thérapeutique.	POUCHET
Hygiène.	MARFAN
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.	LETULLE
Clinique médicale.	ROGER
	DEBOVE
	LANDOUZY
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants.	GILBERT BALLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEJERINE
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique chirurgicale.	QUENU
	RECLUS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements.	BAR
	PINARD
	BIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique.	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (HENRI)	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LAGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MA FEMME



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. DALCHÉ

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-A. SICARD

Médecin de l'Hospice d'Ivry.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. JEANSELME

Médecin de l'Hôpital Broca.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E.-C. AVIRAGNET

Médecin des Enfants-Malades.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur G. LION.

M. le Docteur Ch. GANDY.

M. le Docteur H. LAMY (*in memoriam*)

Externat

M. le Professeur agrégé A. RICARD.

M. le Docteur A. DEMOULIN.

M. le Docteur E.-C. AVIRAGNET.

Internat Provisoire

M. le Docteur A. BERGÉ.

M. le Docteur G. CAUSSADE.

M. le Docteur G. BROUARDEL.

Internat

M. le Docteur P. DALCHÉ.

M. le Professeur agrégé J.-A. SICARD.

M. le Professeur CHANTEMESSE.

M. le Professeur agrégé E. JEANSELME.

M. le Docteur E.-C. AVIRAGNET.

M. le Docteur Jean HALLÉ.

A M. le Professeur agrégé LAIGNEL-LAVASTINE.

M. le Docteur A. SOUQUES.

M. le Docteur P. E. WEIL.

M. le Professeur agrégé BALTHAZARD.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. ROUX, METCHNIKOFF, BORREL, BINOT (*in memoriam*), LEVADITI, de l'institut Pasteur.

M. le Docteur MACAIGNE.

M. le Docteur LORRAIN.

A mes amis, MM. les docteurs DE JONG, PICOT, Ch. FOIX,
VERNES.

INTRODUCTION

La médecine ancienne attachait une importance capitale à l'aspect et aux propriétés macroscopiques du sang. L'examen du sang à la sortie du vaisseau, de sa coagulation, du caillot qui en résultait, était le corollaire de toute bonne saignée, et inversement, servait à édifier les théories pathogéniques à la mode sur les maladies et les perturbations des humeurs. Les mots de sang épais, de sang visqueux, de sang poisseux, de sang léger, de sang couenneux, émaillent les traités et les dissertations des médecins. « Mais, malgré toute l'attention qu'ils prêtaient à la coagulation, ce phénomène restait pour eux étrange et en quelque sorte impénétrable. » (HAYEM, *Du Sang*, 1889.)

Les transformations du sang hors des vaisseaux sont pour nous moins mystérieuses. Mais l'étude de la coagulation du sang n'a pas apporté à la clinique d'aide comparable à celle que lui ont prêté tant d'autres procédés de recherches sur les humeurs.

Pourtant, il est regrettable que nous ne puissions pas mieux apprécier une fonction si importante qu'elle

imprime sa trace même aux cadavres : à l'autopsie, certains sont pleins d'un sang fluide, poisseux, sans un seul caillot dans le système circulatoire ; d'autres présentent dans le cœur et dans les vaisseaux des coagulations énormes.

L'abondance des renseignements analytiques fournis par les éléments figurés et par les constituants physico-chimiques du plasma, s'oppose à la pauvreté des indications tirées de l'examen global du sang.

Certes, on étudie de gros troubles de la coagulabilité si importants qu'ils font partie de la symptomatologie courante de certaines maladies. Nul ne laisse passer une hémophilie évidente ou à diagnostiquer sans s'aider du renseignement donné par le temps et l'aspect de la coagulation chez le malade. Mais, à part certains purpura et certains grands syndromes hémorragipares, on n'attend pas, pour les autres maladies, de renseignements utiles tirés de l'étude de la coagulation.

Ceci ne veut pas dire que le problème ait été négligé ; au contraire, le rôle des vices de coagulation sanguine dans les grands syndromes hémorragipares préoccupe l'esprit des thérapeutes modernes ; à un récent Congrès Français de Médecine (1912), la thérapeutique des syndromes hémorragipares et la physiopathologie de la coagulation ont été mises à l'ordre du jour.

Les rapports de MM. Carnot et Nolf ont mis en lumière les progrès de la science analytique de la coagulation et de la thérapeutique anti-hémorragique. Mais nos connaissances sont beaucoup moins avancées sur *le moyen pratique de mesurer ces vices de coagula-*

tion. Or, sans méthode de mesure, si fécondes que soient les hypothèses théoriques et thérapeutiques, le médecin sera réduit, dans leur application, à aller en aveugle.

*
**

Il existe des maladies avec vice évident de la coagulabilité; notre raisonnement biologique et médical se refuse à admettre qu'entre l'état normal et cet état de trouble il n'y ait pas tous les degrés. Chaque altération d'une fonction suppose l'existence d'une altération de sens contraire. L'état normal peut être considéré comme le juste milieu entre deux états anormaux l'un en plus, l'autre en moins. Entre les deux états extrêmes, en passant par la normale, se trouvent toute une série d'états intermédiaires.

Pour ce qui est de la coagulation, nous connaissons une des extrémités de la chaîne, — les cas de gros troubles par diminution de la coagulabilité; nous soupçonnons, sans pouvoir la prouver, l'altération égale et de sens contraire, — la coagulabilité exagérée; au juste milieu, nous admettons un état de coagulation normale, sans pouvoir lui fixer de limite ni de forme précises; et nous ne savons rien des maillons intermédiaires, de ces innombrables états pathologiques où le sang *doit* posséder, à des degrés divers, des coagulations anormales en plus ou en moins.

On s'explique l'obscurité de ce coin de pathologie humorale quand on connaît les difficultés de l'étude de la coagulation. Sa rapidité excessive, — « explosive »,

comme on l'a dit, — met l'observateur devant le fait, accompli, devant la coagulation achevée, avant qu'il ait eut le temps d'en analyser les phases. D'autre part, il n'existe pas d'étalon normal pouvant servir de repère aux comparaisons.

Il est d'autres causes de difficulté et d'erreurs sur lesquelles nous reviendrons en étudiant les moyens de mesure de la coagulabilité actuellement employés.

L'APPRÉCIATION DE LA COAGULABILITÉ ESSAIS DE MESURE

L'étude de la coagulation dans les maladies est peu avancée, et pourtant les tentatives en ce sens ont été nombreuses.

Depuis l'examen direct du sang coagulé dans le vase à saignée, à la façon des anciens médecins, un grand nombre de procédés ont été proposés. Nous pensons qu'à part certains cas exceptionnels (grands syndromes hémorragiques) ils ne remplissent pas leur but.

Tous prétendent apprécier la coagulabilité *par la vitesse que met le sang à se prendre en masse*. Ils ne diffèrent que par la complexité des techniques.

Vierordt (1) décrit un procédé connu sous le nom de procédé du *crin* ou du *cheveu*.

Il recueille le sang au doigt dans un tube fin de 1 millimètre de diamètre et de 5 centimètres de long. Puis, il tire de temps en temps une partie d'un crin de cheval qui parcourt toute la longueur de ce tube capillaire plein de sang. Tant que le

(1) Die Gerinnungsrut des Blutes in gesunden und kranken Zuständen. *Arch. f. Heilk.*, 1878.

sang reste liquide, le crin reste blanc. Quand la coagulation commence, le crin sort du tube rougi; quand la coagulation cesse, le crin sort de nouveau blanc.

Normalement, il trouve ainsi que la coagulation dure 9 minutes, à partir de la prise au doigt. Il trouve peu de différences dans les maladies diverses qui abrègent légèrement d'une façon générale ce temps de coagulation.

De Mutach a compliqué, sans grand résultat, ce procédé du crin de Vierordt, en plaçant le crin dans une cellule à rigole spéciale surmontée d'une loupe pour permettre d'apprécier plus finement les changements de coloration du crin.

Biffi (1) présente un appareil qu'il appelle l'Hémo-géomètre.

Il se compose d'un fil métallique enroulé de façon à former de petites anses successives. Chaque anse vient prélever du sang frais d'une piqûre au doigt. Le tout est introduit dans un vase maintenu à température constante et contenant de l'eau dans sa partie inférieure. A intervalle fixe, on enfonce le fil métallique de façon que les anses viennent, l'une après l'autre, plonger dans l'eau. D'abord non coagulé, le sang s'y répand en nuages. Puis, il donne des anneaux pleins qui tombent dans le fond du vase et indiquent la prise du sang commençante. Enfin, des disques perforés quand la coagulation est achevée.

Par ce procédé, la coagulation à l'état physiologique dure de 7 à 10 minutes.

Schultz a présenté un coagulomètre à perles d'inspiration identique. C'est un tube de verre mince, à renflements et rétrécissements régulièrement disposés, qu'on emplit de sang et dont on brise de temps en temps une des perles dans l'eau jusqu'au moment où le sang, y restant inclus, indique la coagulation achevée.

(1) Procidimendo sencillo para determinar la coagulabilidad de la sangre. Institut d'hygiène de Lima. *La Cronica medica*. Juin 1904.

Angelo Petrone (1) arrive au même résultat en piquant une petite veine superficielle et en plongeant, de temps en temps dans l'eau, le sang prélevé à la pointe du bistouri.

Brodie et Russel (2) observent au microscope une goutte de sang en chambre humide. Un dispositif permet de souffler un léger courant d'air et le microscope amplifie les mouvements observés à la surface de la goutte. Quand ceux-ci cessent, la coagulation est accomplie.

Ils ont pu, par ce procédé, vérifier l'influence considérable de la température sur le temps de coagulation normale qui, de 7 à 8 minutes à 20° passe à 3 ou 4 minutes à 30°.

Avec les procédés de Wright et de Sabrazés, nous abordons les méthodes plus précises sans être beaucoup plus compliquées.

Wright (3) aspire le sang dans une série de petits tubes de verre épais à pointe effilée, de 10 centimètres de long et de 0 cm. 025 de diamètre, munis d'une petite poire de caoutchouc. Un trait sur le verre indique la quantité de sang à prendre par piqûre au doigt, quantité égale pour tous les tubes. Ces tubes sont numérotés. On note d'une façon très précise, à l'aide d'une montre à secondes, l'heure du remplissage de chaque tube.

Dès qu'un tube est rempli, on le place dans un récipient cylindrique protégé par plusieurs enveloppes contre l'influence de la température extérieure et dans lequel la température est maintenue à 18°,5. On attend 1 à 2 minutes, puis on souffle le contenu des tubes sur du papier buvard. Si, tout le contenu du 1^{er} tube sort liquide, on attend encore; si le tube est bloqué par le coagulum, on passe au tube suivant et, ainsi de suite, on arrive à un tube liquide avec un peu de fibrine, le

(1) *Il Morgagni*, 1897.

(2) BRODIE et RUSSEL. *Journal of Physiology*, mai 1897.

(3) *British Medical Journal*, 1894. — *Journal of Phys.*, 1902. — *Lancet* de 1896 à 1904.

tube suivant étant complètement liquide. L'heure exacte est notée à ce moment et on déduit, par soustraction, avec l'heure de prélèvement des tubes correspondants, le temps en secondes, du début et de la fin de la coagulation.

Wright a trouvé de 3' à 6' pour le sang normal.

Il n'y a de grosses différences que pour les maladies hémorragiques et les hémophiles.

Sabrazés (1) emplit par capillarité une série de fins tubes, en notant exactement les heures de prélèvement du sang. On les brise successivement jusqu'au moment où on trouve la limite de la coagulation et de la non-coagulation.

Sabrazés trouve, par ce procédé 7 à 8 minutes comme temps normal de coagulation.

A part les grands états hémophiliques, les différences dans les autres maladies sont minimales et n'obéissent pas à des lois générales.

Critique de ces procédés.

Elle porte :

1° Sur la technique elle-même.

2° Sur les résultats.

Tous reviennent au fond à prélever de temps en temps un peu de sang au bout du doigt et à voir avec quelle vitesse il fait prise. Les instrumentations de Wright et de Sabrazés sont d'un usage assez répandu actuellement.

Remarquons que les procédés décrits usent de sang recueilli au doigt par piqûre. Se basant sur ce fait, Milian (2), dès 1901, en fit la critique.

Il partit de cette remarque très importante qu'après

(1) *Gazette hebdomadaire des Sciences de Bordeaux* et Thèse GENEUIL, 1904.

(2) *Soc. de Biologie*, 1904, p. 556 et 576, et *Presse médicale*, 1904. N° 26.

piqûre au doigt, les diverses gouttes prélevées ont un temps de coagulation très différent et que, d'une façon générale, les gouttes du milieu de l'hémorragie coagulent plus lentement que les gouttes du début et beaucoup plus lentement que les gouttes de la fin; et, il établit facilement que ce fait est dû à l'action des sucs tissulaires de la peau. L'extrait de peau montre une action manifestement favorisante de la coagulation *in vitro*, et il conclut : « La technique actuelle « pour l'étude clinique de la coagulation du sang est grossière « et ne peut être employée utilement ».

Il préconise le procédé dit « des lames » qui a l'avantage d'éliminer certaines erreurs de contact et surtout d'être extrêmement simple.

Il consiste à recueillir le sang par gouttes et non en volumes appréciables sur des lames de verre bien propres, lavées à l'alcool, séchées et placées toujours dans les mêmes conditions de température, ventilation, etc.

Il est très facile d'apprécier le moment où la coagulation est terminée. Il suffit de soulever un peu la lame pour y constater un léger mouvement à la surface du liquide ou l'immobilité absolue. Si le moindre doute existe, en dressant la lame



Fig. 1.

verticale et en la regardant de profil, on voit la goutte se déformer en larme si le sang est encore liquide, demeurer plan convexe si le sang est pris en masse (fig. 1).

La coagulation s'effectue assez lentement par ce procédé

(15 minutes environ dans les conditions ordinaires), ce qui facilite l'observation (1).

C'est à l'aide de ce procédé qu'il a pu déterminer les différences considérables de coagulabilité des gouttes de sang au début, au milieu, à la fin de l'hémorragie, l'importance du suc des tissus avoisinants et l'influence très grande de la température sur le temps de coagulation.

Par contre, nous ne croyons pas qu'il ait pu constater dans les diverses maladies des différences notables dans la coagulabilité.

Ici, nous abordons le deuxième point de notre critique. En effet, ou bien le trouble sanguin est très grand et aucun procédé spécial n'est nécessaire pour apprécier des retards considérables d'une demi-heure ou plus; ou bien, il s'agit de troubles sanguins peu accusés dans des syndromes non hémorragipares, et alors aucun de ces procédés ne donne de différences assez constantes pour qu'on puisse en tirer des déductions générales.

Voyons, en effet, les « temps » fournis par les procédés de Sabrazés et de Wright.

Sabrazés donne comme temps de coagulation normale 7 ou 8 minutes. Voici quelques-uns des temps trouvés au point de vue pathologique :

Ictère 12'. Septicémie 3'. Paludisme 12' à 17'. Néoplasme 3', 9', 10', 7'. Hémophilie 35', etc.; donc ni constance ni lien apparent entre ces chiffres (2).

Wright donne comme temps de coagulation normale 3' à 6'.

Voici, en effet, quelques chiffres, qu'avec son appareil, nous avons trouvé à l'état physiologique : 2'10, 3'10, 4'40. Mais, à l'état pathologique, nous avons trouvé : 3'10 dans un ictère, 4'10 dans un fibrome, 3'20 dans un cas de salpyngite suppurée avec fièvre, 2'5 dans un cas qui nous donnait par d'autres procédés (éprouvette) un retard considérable.

(1) MILIAN, *Presse Médicale*, 1904.

(2) Thèse GENEUIL, 1904.

Ce qui frappe, c'est le peu de différences entre les chiffres normaux et les chiffres pathologiques.

Il est vrai que Wright trouve, avec son appareil, de très gros retards dans les cas d'hémophilie. Mais, ce ne sont pas ces derniers cas où un procédé sensible de mesure est nécessaire.

Nous n'insistons pas sur les causes d'erreurs capitales dues *in vitro* au contact, car nous aurons à y revenir au sujet des procédés suivants. De même, nous aurons à discuter l'importance véritable du facteur « temps » dans la coagulation.

L'exploration du temps de la coagulation *par piqûre des téguments*, a un autre intérêt. En effet, comme le faisait remarquer Hayem (1) l'expression de coagulabilité sert à désigner deux propriétés différentes : celle que possède le sang de se coaguler *in situ*, au niveau d'une plaie, et celle de se prendre en masse dans le vase où il est reçu.

Le procédé de la piqûre des téguments pourra servir à nous renseigner sur le temps de coagulation *in situ* à la plaie (pouvoir hémostatique).

C'est le procédé étudié récemment par Duke sous le nom de *temps de saignement*.

Le temps de saignement(2).— On pratique une piqûre au lobule de l'oreille; on aspire les gouttes, sans essuyer ni tamponner, sur une feuille de papier buvard, de 1/2 minute en 1/2 minute. Normalement, l'hémorragie cesse en 2 minutes 1/2 à 3 minutes 1/2; l'écoulement est régulier. Il peut être pathologiquement allongé et irrégulier. On voit qu'il ne s'agit plus de mesurer un pouvoir coagulant humoral, mais l'aptitude de l'organisme, — tissus et humeurs, — à arrêter une hémor-

(1) *Du sang et de ses altér. anatomiques*. Masson, 1889.

(2) DUKE (W. W.). A simple instrument for determining the coagulation-time of the blood. *The Archives Int. Med.*, february 1912.

ragie. Duke (1) pense que les altérations des plaquettes sanguines ont un rôle prépondérant dans les anomalies du temps de saignement. De grands hémophiles, des anémiques graves, de grands purpura (Duke) peuvent présenter des temps de saignement de 15' 30' et plus. Les fillettes ménorragiques, avec troubles de coagulation sanguine, présentées récemment par P.-E. Weil (2) avaient des temps de saignements variant de 30' à 1 h. 30'. Mais au cours des maladies (P.-E. Weil), le temps de saignement est généralement normal.

Procédé de l'éprouvette.

L'observation de la coagulation est incontestablement plus complète par le procédé de Hayem :

« Après bien des tâtonnements, j'ai été conduit à abandonner tous les appareils spéciaux que j'ai fait construire et à m'en tenir à un procédé extrêmement simple. Il consiste à recevoir le sang issu des vaisseaux divisés (veines, artères, capillaires) dans une éprouvette de verre à fond plat toujours la même, et qu'on laisse s'emplir, jusqu'à un certain niveau marqué à l'avance par un point de repère. La température du milieu est notée avec soin et le temps devant servir de mesure à la coagulabilité est compté d'une manière uniforme depuis l'issue de la première goutte de sang jusqu'au moment où l'on peut retourner le vase sans que la masse se déforme. Le point de départ est facile à saisir; il n'en est pas de même de la seconde limite. On sait, en effet, que la solidification du sang ne se fait pas brusquement, c'est-à-dire d'un seul

(1) DUKE. *Arch. of the Med.*, novembre 1912, janvier 1913.

(2) P.-E. WEIL. Les ménorragies de la puberté. *Soc. méd. des Hôp.*, 28 juin 1912.

coup, à un moment précis. Le phénomène évolue d'une manière progressive, à tel point que pendant une période relativement assez longue, on reste dans l'hésitation en se demandant si la prise en gelée est effectuée ou n'est encore qu'imminente. (Hayem, *Du Sang*).

Ce procédé permet en outre l'ébauche d'une étude sur le « temps de saignement ». Car, après la piqure du doigt, Hayem décrit « l'écoulement facile » et ses causes (anémie chronique intense, hémophilie), « l'écoulement difficile » (coagulabilité exagérée).

Dans l'éprouvette, d'après Hayem, normalement la coagulation a lieu en 10 à 20 minutes. « Une coagulation plus rapide n'a pas grande signification »; il n'en est pas de même pour les retards : 1/2 heure, 1 heure, 8 à 10 heures dans les grands états hémophiliques et hémorragiques.

L'avantage de la méthode de l'éprouvette est de permettre l'étude des phénomènes ultérieurs à la prise en gelée : *le caillot, le sérum*.

« Il est extrêmement intéressant, dit Hayem, au point de vue pathologique, de suivre, pas à pas, la marche du phénomène. Je ne pense pas que cela ait été fait méthodiquement avant mes recherches. Normalement, quelques minutes après la coagulation, la surface du caillot se creuse en godet et s'humidifie légèrement. Bientôt, quand il s'agit de sang recueilli dans une éprouvette cylindrique, la partie moyenne du caillot se décolle de la paroi et laisse apercevoir une légère lame de liquide. La séparation commence au bout d'une 1/2 heure à 1 heure, puis, se poursuit plus ou moins rapidement pour être déjà très avancée au bout de 4 à 6 heures; mais elle n'est guère complète qu'au bout de 12 à 18 heures. Le caillot primitif est comme une éponge imbibée de liquide mais douée d'une grande rétractilité. En se condensant, en revenant sur lui-même, il exprime en partie le liquide qui l'imbibe; c'est un liquide libéré qui constitue *le sérum*.

« Le premier fait anormal qui frappe, en étudiant ce phénomène, est la *diminution* ou la *perte complète* de la rétractilité du caillot et par suite, *l'absence du sérum*. On peut retourner le vase sans voir s'écouler la moindre goutte de sérum. Le caillot, conservé plusieurs jours, reste tel quel jusqu'à putréfaction ».

Hayem ajoute (nous aurons à y revenir au cours de notre étude sur la coagulabilité, dans les cas pathologiques) :

« Dans une certaine catégorie de faits, cette absence de rétractilité correspond à une particularité anatomique, dont j'ai pu vérifier expérimentalement l'intervention : la *grande rareté des hématoblastes* (1895). Il en est ainsi dans certaines formes de *purpura*, surtout dans le *purpura hémorragique*, dans l'anémie pernicieuse progressive, les états cachectiques très avancés avec anémie extrême. »

Hayem a pu étudier enfin, par son procédé de l'éprouvette, une autre anomalie du caillot sur laquelle nous aurons également à revenir ; c'est le caillot *par sédimentation* : « Quand la coagulation tarde à se faire, les globules rouges tombent au fond, surmontés par une couche de globules blancs et d'hématoblastes. La répartition des éléments n'étant plus égale, la rétraction du caillot cesse d'être uniforme. La couche des globules blancs et des hématoblastes se rétracte plus que le reste ; dans la *pneumonie*, par exemple, la coagulation ayant lieu avec lenteur, le caillot est surmonté d'une cupule blanchâtre plus rétractée que la partie cruorique : c'est la *crusta phlogistica* des anciens phlébotomistes. »

Au maximum de la sédimentation, « on peut voir une couche cruorique non rétractée, surmontée d'un long cylindre en gorge de poulie, complètement incolore ».

Enfin, Hayem a également observé le phénomène de la « redissolution du caillot » ; après une coagulation normale avec production de sérum, le caillot redevient liquide et le sang sédimente secondairement en une couche supérieure plasmatique et une couche inférieure cruorique.

Hayem ne s'est pas contenté de ce mode d'observation du sang dans l'éprouvette. Il s'est efforcé de trouver un moyen d'appréciation directe du réticulum fibrineux et il y est arrivé par le procédé de la cellule à rigole, avec observation au microscope.

Grâce à cette technique, il a pu différencier objectivement divers types de sangs d'après l'aspect de leur réseau fibrineux.

Le sang normal ne laisse apercevoir après la coagulation que de rares fibrilles ne dessinant pas un réseau complet.

Le sang fibrineux franc type n° 1 est caractérisé par l'apparition d'un réticulum à fibrilles à la fois épaisses et nombreuses.

Le sang fibrineux atténué, type n° 2 a pour caractère un réticulum à fibrilles épaisses mais moins nombreuses et moins serrées.

Le sang fibrineux à fibres grêles, type n° 3, a des filaments de fibrine moins épais.

Entre les mains de Hayem et de ses élèves, cette méthode de travail a donné de remarquables résultats dans l'étude des *maladies du sang* et même de quelques autres maladies. Mais la plupart des états morbides, quant à la coagulabilité sanguine, n'ont pas bénéficié de ce mode d'observation. C'est là la première critique à faire, nous semble-t-il, à cette technique : son manque de sensibilité. La dernière critique est celle que nous avons déjà faite aux procédés du premier groupe : l'énorme cause d'erreurs introduite par la prise du sang au doigt, son écoulement lent, le contact avec les tissus. Un grand progrès fut réalisé par la prise de sang à la veine.

Prise du sang dans la veine. — Hayem (1898) déclare que s'il préfère à la ponction veineuse la prise de sang capillaire, ce n'est pas pour une question théorique, mais simplement parce qu'il lui répugne d'affronter un traumatisme possible de l'endoveine par l'aiguille.

Depuis que Widal et Bensaude, P.-E. Weil ont employé couramment ce mode de prélèvement du sang, il s'est à ce point vulgarisé qu'actuellement on est sûr de son innocence.

Les avantages en sont évidents : il est possible que le sang capillaire soit, au point de vue coagulabilité, identique au sang des gros vaisseaux et que dans les grands états hémophiles, le sang pris au doigt reproduise les mêmes vices de coagulation que le sang de la veine. Mais ce qu'on peut affirmer, et nous l'avons nous-même, maintes fois vérifié, c'est que, à l'état normal ou dans les maladies, bien souvent on a des résultats absolument différents, suivant que l'éprouvette contient du sang puisé directement à la veine ou extrait (péniblement en général) du bout d'un doigt. Ce dernier ne donne jamais qu'une quantité de sang minime comparée aux quantités considérables que, sans inconvénient, on peut tirer de la veine. Et ces 2 ou 3 centimètres cubes de sang du doigt donnent souvent des temps et des images de coagulation extrêmement irréguliers.

Il nous est arrivé, — dimensions et propreté des éprouvettes étant égales d'ailleurs, — de voir chez un même sujet des écarts considérables de temps de coagulation, des irrétractilités du caillot, succédant à des rétractilités normales ou fortes, des états laqués du sérum, explicables certainement par les contacts avec la plaie, les impuretés du doigt, les parcelles de caillot débutant autour de la plaie et qu'on surprend quelquefois sous forme de petites stalactites autour desquelles se forment les gouttes successives de sang.

C'est par le procédé de la ponction veineuse que les auteurs récents ont étudié les retards de coagulation et les viciations du caillot dans l'hémophilie, les états hémorragipares et les purpura.

Partout, il n'est pas exempt de toute critique.

Critique du procédé de l'éprouvette. — Cette méthode de l'éprouvette a donné de bons résultats dans les grands vices de la coagulation (type hémophile).

Il n'en est pas de même dans les diverses maladies. Le plus souvent, les résultats sont flous. La méthode n'est pas assez sensible pour qu'on en tire des conclusions nettes.

Il y a plus : les résultats ne sont pas sûrs. Au cours d'une même prise de sang, divers échantillons peuvent donner des temps de coagulation et des aspects de caillots différents (Vaquez, Apert (1), Grenet (2)).

Voici quelques faits que nous avons observés : (sang pris à la veine, — tubes de calibre égal minutieusement nettoyés et rougis à la flamme).

a) Quelquefois les résultats sont assez constants chez les mêmes malades :

		TEMPS DE COAGUL.	ASPECT DU CAILLOT
		—	—
Cas S. — Purpura.			
2	juillet.	8 minutes	irrtractile
4	—	8 —	—
7	—	10 —	—
11	—	8 —	—
1 ^{er}	août	9 —	—

(1) APERT. *Le Purpura*. Thèse Paris, 1897.

(2) GRENET. *Pathogénie du purpura*. Thèse Paris, 1905.

	TEMPS DE COAGUL.	RÉTRACTION
Cas N. — Syphilis sec.		
3 mai	5 minutes	bien rétracté
12 —	6 —	—
18 —	5 —	—
Cas S. — Congestion pulmonaire		
8 octobre.	20 minutes	plasmatique
16 —	25 —	—
19 —	23 —	—
Cas G. — Tuberculose.		
5 avril.	7 minutes	normale
8 —	6 ¹ / ₅ —	—
12 —	7 —	—

b) Malheureusement, bon nombre d'autres cas présentent, au contraire, des différences notables sans que les circonstances aient changé.

Cas S. — Congestion pulmonaire.		
16 mai	15 minutes	normale
20 juin	1 h. 30 —	coagul. plasmatic.
27 —	20 —	normale
30 —	7 —	normale
6 juillet	25 —	coagul. plasmatic.
Cas R. — E ²		
11 septembre	9 minutes	normale
17 —	14 —	—
20 —	6 —	—
Cas N. — C ³ .		
6 octobre	5 minutes	normale
16 —	12 —	faible
Cas V. — Epistaxis chez artério-scléreux.		
10 décembre	7 minutes	normale
15 —	13'30	—
23 —	6'30	—
28 —	11 minutes	faible

c) Enfin, en faisant varier simplement le calibre du tube récepteur, nous avons observé les faits suivants (déjà vus par Grenet, Nobécourt et Tixier).

GROS TUBE DE 18 M/M DE DIAM.		PETIT TUBE DE 5 M/M DE DIAM.	
TEMPS	RÉTRACTION	TEMPS	RÉTRACTION
Cas T. — Kyste de l'ov.			
7 minutes.	nulle	3 minutes.	bien
Cas. Congestion pulmonaire.			
7 minutes.	bien	30 minutes.	plasm.
12 —	plasm.	26 —	—
12 —	bien	5 —	—
Cas L. — Angine diphtérique bénigne.			
14 minutes.	nulle	4 minutes.	faible

Et nous pourrions multiplier les exemples. Ainsi, le sang d'une même saignée, mis au contact de parois de verre également propres (passage au rouge à la flamme) peut coaguler, avec des différences de temps variant du simple au double, suivant que change le calibre de l'éprouvette réceptrice.

d) Rappelons que pour Hayem (tubes de 1 centimètre de diamètre): le temps normal est de 9 à 10 minutes, pour Wright et Sabrazés (tubes capillaires) de 3 à 4 minutes.

Voici enfin quelques temps de coagulation observés dans diverses maladies :

Syphilis secondaire	3 minutes.
— —	7 —
— —	56 —
Congestion pulmonaire	8 —
— —	15 —
— —	1 h. 30 —
Pneumonie.	11 —
—	14 —
—	8 —

Rhumatisme A.A.	16 minutes.
—	8 —
—	6 —
Fièvre typhoïde	6 —
—	11 —
—	7 —
Ictère grave	8 —
Phlébite puerpérale	6 —
Purpura.	8 —
—	14 —
—	6 —
—	3 —
Angine diphtérique bénigne.	6 —
— — — — — maligne.	6 —
— — — — —	12 —

Ici encore, nous pourrions multiplier indéfiniment la liste des résultats obtenus.

Nous avons toujours échoué dans des tentatives de classement des maladies d'après le temps de coagulation ainsi obtenu. Nous étions amené à mettre côte à côte d'une façon tout à fait arbitraire des affections absolument distinctes, et, au contraire, à séparer des affections voisines.

e) On voit combien les phénomènes de contact sont importants en matière de coagulation, et d'après les théories modernes, les substances *thrombo-plastiques* peuvent être constituées même par des particules inertes.

Les auteurs qui emploient le procédé de l'éprouvette se mettent à l'abri des substances thromboplastiques étrangères par un nettoyage minutieux du vase récepteur. Nous-même n'y avons jamais manqué et comme nous l'avons dit nous ne nous sommes jamais servi d'un tube sans l'avoir passé au rouge sombre. Nos aiguilles à

saignée étaient choisies grosses et courtes, également séchées et rougies à la flamme, et le sang reçu directement au fond du tube sans intermédiaire d'embouts paraffinés, caoutchoutés, etc.

Or même, en observant ces règles, nous ne sommes pas sûrs que les auteurs, et nous-même, d'une saignée à l'autre, avons été dans des conditions identiques. En effet, comme nous l'avons annoncé, il a suffi de faire varier des facteurs extrêmement simples qui, *a priori*, n'auraient pas dû intervenir, tel qu'une diminution de calibre du tube récepteur, pour voir un même sang varier :

1° Comme temps.

2° Comme mode de coagulation.

Certaines de nos photographies nous paraissent, à ce point de vues, démonstratives.

Tube 1



Tube 2



Fig. 2

Ces tubes de sang concernent une malade atteinte d'un kyste de l'ovaire. Rien, cliniquement, ne devait faire penser à un vice quelconque de la coagulabilité. (Un autre procédé montra d'ailleurs une coagulabilité parfaitement normale.)

Les tubes ont été nettoyés, stérilisés, rougis à la flamme pareillement. Le sang a été recueilli au cours de la même saignée, en présentant alternativement à l'embout de l'aiguille le gros, puis le petit tube, de façon à avoir un sang absolument identique. Les deux tubes ont été conservés à la même température. Nous nous sommes efforcés d'avoir dans chaque tube une masse de sang correspondant à son calibre.

Or, le tube 1 calibre = 2 centimètres a coagulé en 4 minutes.
— 2 — = 5 millimètres — 13 minutes.

De plus 16 heures après, le tube 1 ne présentait pas trace d'irrtractilité.

Le tube 2 présentait une rétractilité faible, mais nettement visible, même sur la photographie (fig. 2).



Fig. 3.

Prélevé, toujours avec les mêmes précautions, chez une

grande anémique, ce sang d'une même saignée a coagulé :

En 13 minutes dans le petit tube de 2 centimètres.

En 16 minutes dans le gros tube de 5 millimètres.

La photographie prise quand la coagulation a été complète montre une coagulation plasmatique, typique dans le petit tube avec sédimentation totale alors que le gros tube ne montre rien de semblable (fig. 3).

Nous avons rencontré plusieurs fois des faits analogues; mais, dans certains cas, c'était inversement le tube de gros calibre qui sédimentait, le petit paraissant normal.

Il est donc difficile de tenter une explication de ces anomalies. Pourtant, nous devons signaler que dans quelques cas, l'observateur peut être trompé par l'aspect de coagulation normale d'un tube. En réalité, la sédimentation s'opère mais *à l'intérieur d'une croutelle cruorique, adhérente au cylindre de verre*, qui la masque au regard. C'est ce qui s'était produit dans le cas photographié ci-dessus. On ne déçèle alors la sédimentation que par transparence à une forte lumière, et c'est ce qu'on pourrait appeler *coagulation plasmatique interne*.

Voilà donc encore une cause d'erreur, même dans l'appréciation de la « qualité » du caillot, apanage pourtant exclusif du procédé de l'éprouvette; et ce fait montre combien peut être délicate l'observation d'une coagulation, même dans le plus simpliste des procédés.

Voici encore 2 tubes d'un même sang et dont le caillot est absolument dissemblable. L'aspect semble normal dans le

gros tube. Il a coagulé encore en 7'. Dans le petit, il y a eu typiquement le phénomène de la sédimentation, — coagulation en plus de 30', puis ce qu'on pourrait appeler *rétraction plasmatisque*.

Ici encore, énormes différences de temps de coagulation et d'aspect du caillot, suivant le calibre du tube.



Fig. 4.

Ces exemples pris au hasard suffisent à illustrer notre affirmation que le procédé des tubes est susceptible souvent d'incertitudes et même d'erreurs. Est-ce à dire qu'il faut l'abandonner? Non, car, avec ses imperfections, il reste la seule méthode pratique d'appréciation de la *vitesse de la coagulation*.

C'est la valeur de cette notion « *vitesse* » elle-même, que nous aurons à envisager et à discuter.

INSUFFISANCE DES NOTIONS TIRÉES DE L'EXAMEN DIRECT DE LA COAGULATION IN VITRO, ET DE LA VITESSE DE COAGULATION.

Nous croyons avoir montré l'insuffisance des méthodes précédemment décrites par manque de sensibilité ou par inconstance dans les résultats.

On peut expliquer leur échec.

Il est des maladies qui sont avant tout des « maladies de la coagulation », — l'hémophilie en est le type; — aucune méthode spéciale n'est nécessaire en clinique pour montrer l'énorme vice de la coagulabilité sanguine, qui a pour signe immédiatement objectif le retard considérable de la coagulation du sang *in vitro*. Il nous semble que l'évidence brutale de ce retard a fasciné presque tous les auteurs qui se sont occupés d'évaluer la coagulabilité sanguine dans les autres états morbides. D'où l'effort fait uniquement vers la détermination du *temps ou de la vitesse de coagulation* dans les maladies.

Les quelques considérations suivantes vont nous permettre d'exposer pourquoi nous croyons que le problème est ainsi mal posé.

1° Il est certain que dans les états hémophiles, et dans quelques rares formes hémorragipares des maladies infectieuses, on peut observer et vérifier par des examens répétés, que le sang met *in vitro* un long temps à coaguler. Ici, c'est le vice de la coagulation qui est au premier plan du syndrome morbide. Au contraire, dans la plupart des autres maladies les modifications de la coagulabilité sont minimales et au second plan.

Il était naturel, *a priori*, qu'un phénomène aussi grossier, aussi rapide, aussi « explosif » que la solidification d'une masse sanguine ne permette pas dans ces dernières de percevoir des différences de rapidité dans la coagulation.

2° Il est des maladies où le trouble de la coagulabilité est évident, même *in vitro* : par exemple, irrétractilité dans les syndromes purpuriques. Or, nous verrons que souvent la vitesse de coagulation de leur sang est souvent identique à celle de sujets sains.

3° Inversement, on peut trouver des sangs à coagulation nettement retardée chez des sujets absolument sains. Tous les auteurs qui se sont occupés de la question, ont vu des sujets pris comme témoins normaux et dont le sang mettait *in vitro*, 17, 20, 30 et même 50' à se coaguler!

Ces sangs présentent comme nous le verrons l'aspect de coagulation dite « *plasmatique* », « indice; dit Hayem, d'une coagulation très lente ».

Nous en avons ainsi trouvé un bon nombre dont le temps de coagulation sanguine *in vitro* excédait 25 minutes. Prétendre que ces limites sont normales,

c'est détruire toute la valeur du coefficient « temps » en matière de coagulation.

4° Parmi les maladies où le sang est long à se coaguler, il faut ranger la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu. Dans ces maladies « phlegmasiques », la vitesse de coagulation *in vitro* est généralement retardée. C'est pourtant là le type des maladies à « *sang couenneux* », à « hyperinose », à coagulabilité forte, celle à qui Hayem attribue les réseaux fibrineux du type n° 1, les plus forts.

Il n'y a donc aucun rapport, dans ce cas, entre coagulabilité et temps de coagulation.

5° Nous avons vu qu'une simple diminution de calibre du tube récepteur faisait varier la vitesse de coagulation.

Nous pensons que ces faits enlèvent au facteur « *temps ou vitesse de coagulation in vitro* » (dans les maladies non hémophiliques) toute signification certaine, quant à l'appréciation de la coagulabilité.

INSUFFISANCE DES NOTIONS TIRÉES DE L'ASPECT DU CAILLOT

Dans les maladies de la coagulabilité avec retard énorme de la coagulation, on avait noté des phénomènes curieux : le sang *in vitro* se sépare en deux couches, l'une inférieure de globules rouges, l'autre supérieure de



Fig. 5.

liquide trouble jaunâtre qui n'est autre que le plasma sanguin avec, en suspension, des globules blancs et les hémotoblastes. La séparation des deux couches est

d'autant plus marquée que le sang met plus de temps à se coaguler, comme si les globules rouges profitaient de la durée de l'incoagulabilité pour tomber au fond du récipient. C'est le phénomène de la *sédimentation spontanée* sur lequel ont insisté Gilbert et P.-É. Weil et qui fit l'objet de la thèse d'O. Claude.

Tôt ou tard, la coagulation se produit : c'est la « *coagulation plasmatique* ».

Deux aspects peuvent s'observer :

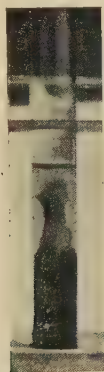


Fig. 6.

Ou bien, il y a irrétractilité, et après solidification, le sang conserve l'aspect qu'il avait liquide, c'est-à-dire de deux couches, l'une inférieure cruorique, l'autre supérieure en gelée blanc laiteuse (fig. 5).

Ou bien, il y a rétractilité, et alors, on constate que la couche supérieure plasmatique se contracte en un cylindre blanc, étroit, vermiculaire, nageant dans le sérum et venant s'implanter dans la masse rouge cruorique qui, elle, reste irrétractile (c'est, pour certains

auteurs une démonstration élégante du rôle des hémato blasts dans la rétractilité) (fig. 6).

C'est le phénomène qu'on pourrait appeler : *Rétraction plasmatique*.

Ces faits sont connus depuis longtemps et, en particulier, avaient été bien décrits par Hayem.

Le désaccord commence quand on envisage leur signification clinique. Elle est évidente quand le phénomène se produit au cours de l'examen du sang d'un grand hémophile accompagnant le reste du syndrome.

Par l'analogie avec les états hémophiliques, on lui a jusqu'ici accordé une valeur pathologique et Oct. Claude a pu résumer l'opinion moyenne en écrivant :

« Dans les conditions d'expérience réalisée dans la technique que nous décrivons, la sédimentation spontanée du sang est toujours un fait pathologique aussi bien pour le sang veineux que pour le sang capillaire ».

D'après ce que nous avons vu, *pas plus que le retard de la coagulation, le phénomène de la sédimentation n'est forcément un indice de coagulabilité viciée*.

a) Le calibre seul du tube récepteur peut avoir une influence sur la production du phénomène (Voir, plus haut, page 31).

b) Il est des sangs à coagulabilité extrêmement viciée et qui ne présentent pas le phénomène de la sédimentation.

Inversement, on peut constater le phénomène de la sédimentation indépendamment de tout vice sanguin

vraisemblable, voire même chez des sujets, par ailleurs, parfaitement sains (1).

En voici un très bel exemple :



a *b*
Fig. 7.



c *d*
Fig. 8.

Ces tubes de sang ont été recueillis chez une syphilitique secondaire pour une toute autre raison que pour l'étude de la coagulabilité. Nous constatâmes, par hasard, une sédimentation totale et une « rétraction plasmatique » des plus nettes. Sur plusieurs centaines de sang de syphilitiques examinés, nous avons rencontré ce phénomène 4 fois. Le sang, chez ces malades, mettait 40 à 50 minutes à se coaguler. Jamais, ils n'ont présenté ni ne présentèrent depuis aucun symptôme de maladie hémorragipare, hémophilique ou purpurique, jamais aucune hémorragie.

Le tube *a*) représente le sang 40 à 50 minutes après la prise ; il n'est pas coagulé encore. La sédimentation est totale et presque achevée.

(1) A. ROBIN, N. FIESSINGER, M.-P. WEIL, rapportent le cas d'un typhique dont la sédimentation du caillot était très nette à un moment où la coagulabilité du sang était exagérée. *Soc. méd. des Hôp.*, 9 décembre 1910.

Les tubes *b*) et *c*) représentent ce même sang plusieurs heures après, — la rétraction plasmatique s'étant effectuée.

Chez cette malade comme chez 4 autres qui présentaient le même phénomène, une autre méthode nous montra une coagulabilité parfaitement normale.

Ces cas de sédimentation spontanée chez les sujets normaux sont peut-être encore plus fréquents qu'on ne le croit.

En effet, si l'on regarde attentivement certains tubes de sang dès que la coagulation est effectuée (au moment où d'après la définition des classiques, on peut retourner complètement le tube sans qu'il ne s'écoule rien), on s'aperçoit que sous un mince coagulum de surface, la masse interne est restée liquide et qu'il s'y effectue une sédimentation partielle ou même complète. Mais elle passe inaperçue, incluse qu'elle est dans un mince cylindre cruorique formé probablement sous l'influence du contact de la paroi de verre. Si l'on pique, à ce moment, la croutelle de surface, le plasma liquide, puis les globules s'écoulent.

Plus tard, quand la coagulation est totale, c'est seulement par transparence à une forte lumière qu'on peut s'apercevoir que la partie supérieure du caillot est plasmatique et translucide.

C'est là le phénomène qu'on pourrait appeler *sédimentation et coagulation plasmatique interne*.

Après rétraction, le caillot ne porte plus trace de ce phénomène, — même pas sous forme de couenne ou de *crusta phlogistica*, — puisque tout est couvert d'une mince couche cruorique.

De ces faits, on peut déduire :

1° Encore une objection contre la valeur du temps de coagulation *in vitro* comme mesure de la coagulabilité : ici, on croit la coagulation achevée, alors que la masse sanguine est encore longtemps liquide.

2° Une objection contre la valeur pathologique de l'aspect, dit plasmatique, de la coagulation, puisqu'elle peut exister sans qu'on la voie, et qu'on peut la voir avec coagulabilité normale.

Un dernier aspect objectif du caillot a été décrit comme pathologique. C'est le caillot *irrtractile*.

Cet aspect, comme les précédents, a, lui aussi, de la valeur dans les syndromes hémorragiques.

Mais, comme eux, il est discutable dans les conditions de technique habituelle.

**NÉCESSITÉ D'OPÉRER LA MESURE DE LA COAGULABILITÉ
SUR LE SANG POSSÉDANT INTACTES LES PROPRIÉTÉS
QU'IL A DANS L'ORGANISME.**

Des observations qui précèdent, il résulte que la mesure directe du temps de coagulation *in vitro* n'est pas en général un critérium sûr de la coagulabilité pas plus que les divers aspects du caillot.

La coagulabilité est une force spéciale du sang « vivant » circulant dans le vaisseau; elle n'a pas toujours de rapports avec la façon dont il se comporte *in vitro*. On a dit que le sang coagulé était un sang « mort ». Il est certain qu'au moment de la coagulation *in vitro*, les différences pouvant exister entre divers sangs pathologiques vivants doivent se niveler, s'effacer, s'annihiler.

L'idéal serait donc de mesurer la coagulation sur le sang circulant vivant, avec le « *pouvoir coagulant* », qu'il possède dans l'organisme, avant que ces forces « potentielles » n'aient épuisé leur action dans l'acte terminal de la coagulation.

Quelles sont donc ces « forces coagulantes » du sang vivant circulant dans l'endothélium vasculaire?

L'étude analytique et théorique des phénomènes coagulants a pu en isoler ou en dissocier une bonne partie.

L'ÉTUDE ANALYTIQUE DE LA COAGULATION

Après la prise en masse, le caillot, au bout d'un temps variable laisse exsuder le sérum.

Le caillot est constitué par les éléments figurés du sang, enserrés dans une trame blanchâtre, filamenteuse, *la fibrine*. Celle-ci peut se former dans le plasma indépendamment des globules rouges [décantation des hématies en présence de sulfate de soude (Hewson, 1770)].

Dans ce plasma, il existe une substance précipitable par le chlorure de sodium. Reprise en solution par l'eau, elle coagule au bout d'un certain temps. C'est le *fibrinogène* (Denis, 1856).

La question de savoir comment ce fibrinogène est transformé en fibrine a suscité, depuis 50 ans, les études des biologistes; certains y ont consacré leur vie.

Voici comment on peut résumer avec M. Carnot (1) les théories et hypothèses jusqu'ici classiques :

La transformation du fibrinogène en fibrine est due à l'action du *fibrin-ferment* ou *thrombine* (Alexandre Schmidt, Hammarsten, 1876).

(1) CARNOT. *Congrès Français de Médecine*, 1912.

Mais ce ferment ne préexiste dans le sang circulant que sous forme de *pro-ferment* ou *thrombogène inactif*. « Tout le mécanisme de la coagulation repose donc sur la transformation du thrombogène en thrombine, celle-ci entraînant la transformation consécutive du fibrinogène en fibrine ».

Or, cette transformation de la prothrombine en thrombine est elle-même commandée par une série d'actions favorisantes ou empêchantes.

Actions favorisantes. — *Sels de chaux* : ils sont indispensables à la coagulation (Arthus et Pagés, 1890), c'est-à-dire à la transformation du pro-fibrin ferment en ferment. Mais, dès que ce fibrin-ferment est formé, ils ne sont plus nécessaires et la coagulation se poursuit même en leur absence (Hammarsten, Pekelharing).

• *Les solutions salines* d'une façon générale.

Les sucs de tissus (Foa et Pellacani, Buchanan, Wooldridge, Fuld et Spiro, Morawitz, Delezenne).

Les sécrétions leucocytaires et endothéliales.

Par analogie avec la terminologie de Pawlow (la trypsine pancréatique n'agit qu'après avoir été activée par l'entéro-kinase intestinale), ces substances d'origine cellulaire, susceptibles « d'activer » le thrombogène ont été nommées : *thrombokinasés* (Fuld et Spiro, Morawitz).

Actions empêchantes :

Physiques : certains contacts. Paraffine.

Chimiques : certains sels.

Biologiques :

a) Substances du type *antithrombine* : hirudine de l'extrait de tête de sangsue; liquide de peptone, extrait de foie de chien ayant subi une injection brusque de propeptone.

b) Substances du type *antikinase* : venin de cobra.

A l'état normal, il y a équilibre dans le sang circulant entre les substances favorisantes et les empêchantes.

*
**

Depuis 1904, Nolf a proposé une théorie basée sur les observations suivantes :

Le plasma de tous les vertébrés contient tout ce qu'il faut pour former le caillot; il reste stable, incoagulable dans les veines et en dehors d'elles, s'il est prélevé avec des précautions spéciales (Delezenne).

Or, la stabilité plus ou moins grande du plasma, la tendance plus ou moins marquée à coaguler spontanément peuvent être complètement indépendantes de sa richesse en éléments de coagulation.

« Pour qu'un caillot puisse se produire, il faut la *présence de sels de calcium* et trois substances protéiques : le *fibrinogène*, le *thrombogène* et la *thrombozyme* ».

La *fibrine* résulte de leur union : elle n'est donc pas un fibrinogène plus ou moins altéré, mais un complexe protéique. La *thrombine* résulte de l'union de l'excès de thrombogène et de thrombozyme : « c'est une sorte de fibrine incomplète, ne contenant que deux des constituants de la fibrine ». Au lieu d'être un agent de coagulation, elle n'en est qu'un produit.

« Tout plasma contenant la thrombozyme, le thrombogène, le fibrinogène et les sels de chaux, il y aurait grand danger de coagulation intra-vasculaire, n'était la présence dans le plasma d'une ou de plusieurs substances qui s'opposent à la coagulation. Parmi ces substances, il en est une au moins qui joue un rôle très important, c'est l'*antithrombine hépatique*... C'est par ce mécanisme que se trouve assuré l'équilibre de solution des colloïdes des humeurs et la parfaite stabilité du sang dans les vaisseaux ».

Hors des vaisseaux d'innombrables facteurs créent des conditions favorables à la coagulation sans apporter à la fibrine aucun constituant essentiel. Ce sont les *agents thromboplastiques* : contact avec des parois, substances insolubles finement divisées, poudres cristalloïdes, colloïdes ou ions (influence prépondérante de l'ion calcium et du colloïde lécithine). Dans la physico-chimie des colloïdes, on connaît depuis longtemps l'action précipitante, flocculante, coagulante des ions, des cristalloïdes ou des colloïdes dissous, des poudres et des parois (Nolf, *Congrès Français de Médecine*, 1912).

Quand le sang s'épanche sur une plaie, les agents thromboplastiques provoquent la précipitation des trois colloïdes du plasma sous forme de fibrine. Mais celle-ci se dépose surtout sur les *cellules blanches* et les cellules *endothéliales* productrices de thrombozyme. L'irritation et la destruction des éléments blancs sont donc secondaires à la coagulation du plasma.

Origine des substances coagulantes et anticoagulantes. — Après avoir donné le rôle principal de la sécrétion du fibrinogène au foie, des kinases aux cellules blanches, toutes les recherches récentes tendent à constater *qu'il n'est pas un seul tissu de l'organisme qui ne soit susceptible de favoriser la coagulation, en produisant, soit du fibrinogène, soit des substances thrombo-actives.*

De même, *tous les tissus paraissent capables de sécréter des antithrombozymes.*

« Nous devons nous familiariser avec cette notion générale qu'un même organe fabrique simultanément des substances antagonistes, en proportion différente suivant les besoins » (Carnot).

Rôle des hémato blastes. — L'importance de leur rôle, déjà vue par Hayem, Morawitz, vient d'être reprise par Lesourd et Pagniez. Bordet et Delange (1) concluent aussi à la supériorité des plaquettes sur les leucocytes comme agents de coagulation.

« Les liquides privés de globulins ne coagulent pas ou avec une extrême lenteur. La richesse du sérum en thrombine, après la coagulation, tient à l'existence de plaquettes dont l'importance se conçoit quand on connaît leur nombre énorme dans le sang et le fait qu'une trace de plaquette suffit à produire une dose fort notable de thrombine ».

C'est aux plaquettes que serait due la supériorité coagulante du sang des mammifères sur celui des oiseaux.

(1) *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1912-1913.

Beaucoup d'auteurs (Hayem, Lion, Bensaude, etc.) pensent que la *rétractilité* du caillot est due spécialement à l'action des hémato blastes.

Cette action a été discutée, en particulier par Achard et Aynaud.

Tout récemment, Aynaud a montré qu'en faisant varier la concentration saline du sang, on obtient la rétractilité ou l'irrtractilité; l'adjonction de globulins, dans ce dernier cas, n'amènerait pas la rétractilité.

La rétractilité ne serait pas une fonction spéciale; l'incoagulabilité et l'irrtractilité seraient des troubles du même ordre (1).

(1) MARCEL AYNAUD. *Soc. de Biologie*, 15 novembre 1913.

APPLICATIONS DES NOTIONS PRÉCÉDENTES A LA MESURE DE LA COAGULABILITÉ

La plupart des substances coagulantes et anticoagulantes que nous venons d'énumérer ne sont connues que par leurs manifestations et n'ont pu être isolées.

Dans quelques cas très rares, on a pu tenter la mesure de la valeur du thrombogène (Morawitz), mais ce ne sont pas des procédés applicables en clinique. Le dosage du fibrin-ferment serait illusoire, puisqu'il est toujours en grand excès dans le plasma, — et que pour certains auteurs, il n'est qu'un produit secondaire à la coagulation (Nolf).

Ce qui importe en clinique, c'est de pouvoir apprécier la résultante de toutes ces forces antagonistes, plutôt que le détail des composants.

Deux procédés ont tenté d'apprécier cette coagulabilité globale :

A. — Procédé des anticoagulants. — Il a été indiqué par Wright et appliqué par Chantemesse. Il consiste dans le mélange de gouttes successives du sang pris au doigt

avec des solutions anticoagulantes progressivement concentrées. La première solution qui s'oppose à la coagulation sert de mesure à la coagulabilité. Ainsi, pour arriver chez l'individu normal à empêcher la coagulation, il faudrait mélanger au sang une solution d'oxalate de potasse telle que le titre final du mélange soit de 1/700.

Si la coagulabilité est diminuée, il suffit de titres moins élevés 1/800, 1/1000 pour empêcher la coagulation.

Si la coagulabilité est augmentée, des titres plus forts 1/600, 1/500 sont nécessaires.

Cette méthode a donné des résultats, en particulier dans les cas de coagulabilité augmentée.

B. — Etienne Brissaud (1) vient de décrire un procédé basé sur les propriétés du « *plasma salé* » étudiées par Bordet et Gengou (2).

Si, au sortir du vaisseau, on reçoit le sang dans une solution de chlorure de sodium telle que la concentration saline soit élevée dans le mélange à 5 p. 100, on obtient, après centrifugation, un plasma absolument incoagulable. Si, on additionne ce plasma d'eau distillée de façon à abaisser la concentration saline vers la concentration normale du sang, il arrive un moment où le plasma coagule (lentement en 40' environ).

C'est ce principe que E. Brissaud a appliqué à l'évaluation de la coagulabilité du sang humain. « Du sang qu'on veut étudier, on fait un plasma salé dont on

(1) *La coagulabilité du sang mesurée dans le plasma salé*. Thèse, 1911.

(2) *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1901 à 1904.

recherche ensuite dans différentes dilutions la vitesse et la facilité de coagulation. »

Voici l'exposé de sa méthode : le sang, au sortir du vaisseau, est recueilli dans une solution de NaCl, telle que la concentration saline du mélange est élevée à 5 p. 100. Le tout est centrifugé et on prélève le plasma incoagulable.

Puis, on répartit dans 6 tubes à essais 0,5 de ce plasma et respectivement 1 centimètre cube, 1 cm³ 5, 2, 3, 4, 5 centimètres cubes d'eau distillée.

Les tubes ont alors respectivement une concentration de 1,66 p. 100, 1,25 p. 100, 1 p. 100, 0,7 p. 100, 0,55 p. 100, 0,45 p. 100.

Normalement, le premier tube qui coagule est le tube à concentration 7 p. 1000 qui se rapproche le plus de la normale.

Mais les *temps de coagulation* observés, même en prenant la moyenne des temps de coagulation des 6 tubes, sont trop irréguliers pour que la *vitesse de coagulation* serve seule à apprécier la coagulabilité. Aussi, *le deuxième élément d'appréciation est trouvé dans les limites de concentration saline entre lesquelles la coagulation est possible.*

Les limites normales sont les concentrations de 1,25 et de 0,45 p. 100. On trouve, dit Brissaud, des plasmas qui ne coagulent qu'entre les concentrations de 1 et de 0,45 p. 100; d'autres, entre 0,7 et 0,45. Certains sont tout à fait incoagulables.

Ainsi, ce sont les limites de la coagulabilité qui ont la plus grande valeur. Cependant, ces limites concorderaient à peu près dans leurs variations avec les inégalités de vitesse de la 2^e coagulation..; quand ces limites se resserrent (coagulabilité diminuée), la 1^{re} coagulation serait plus lente.

« Les deux éléments qui caractérisent la coagulabilité du plasma salé sont : *limites de sa coagulabilité, vitesse de sa première coagulation* » (E. Brissaud).

C'est à l'aide de ces deux données que E. Brissaud s'est proposé d'évaluer la coagulabilité du sang en clinique. Mais il déclare que les cas où « la valeur du procédé est décisive sont rares. Seules, les cardiopathies et les affections hépatiques nous ont montré un trouble net de la coagulabilité, une coagulabilité constamment diminuée ».

Quant aux autres états morbides : état infectieux, fièvre typhoïde, tuberculose, pneumonie, rhumatisme articulaire aigu, cancer, brightisme, les résultats sont presque semblables, quelle que soit l'affection.

CONDITIONS IDÉALES DE MESURE DE LA COAGULABILITÉ

1° Le principe des deux dernières méthodes était excellent : *tenter de saisir la valeur coagulante globale, telle qu'elle existe dans le sang circulant.*

2° Un bon procédé devra encore : *rendre perceptibles des différences de coagulabilité que la coagulation brutale in vitro d'une rapidité excessive ne laisse pas voir.*

3° Il devra pouvoir s'effectuer loin du malade, en laboratoire.

Avant tout, la mesure devra donc porter sur le sang circulant, tel qu'il est contenu dans l'endothélium vasculaire. C'est une condition difficile à réaliser que d'obtenir un sang maniable, transportable et qui garde néanmoins toutes les propriétés qu'il avait quand il circulait dans les vaisseaux. Dès que le sang est sorti de l'endothélium vasculaire, commencent à s'opérer les modifications qui vont aboutir finalement à la formation de la fibrine et à la coagulation. Avant tout, il faut s'opposer au phénomène de la coagulation. Nous voilà

donc amenés à nous demander s'il y a des moyens de prélever du sang et de le garder incoagulable avec toutes les propriétés qu'il avait dans le sang circulant.

Il en est un, qui est idéal, mais qui n'a pu être réalisé que chez certains animaux. Si l'on isole entre deux ligatures des segments de veine (chien, cheval), il est possible de conserver un tronçon vasculaire contenant du sang longtemps incoagulable (et qui sédimente par le repos).

On a pu également prélever du sang hors de l'endothélium vasculaire et le conserver tel quel, fluide. Pour cela, il faut qu'une technique impeccable permette de le recueillir absolument indemne de tout contact étranger, et en particulier, du contact avec les tissus. Delezenne a pu ainsi — opérant sur des oiseaux — recueillir du sang qui, centrifugé, donnait un plasma presque indéfiniment incoagulable (1896-1897).

Il est d'autres moyens, même chez l'homme, de recueillir du sang qui, sans addition apparente de substances étrangères, reste incoagulable. C'est le procédé des *vases vaselinés ou paraffinés*. Reçu, au sortir de la veine dans des récipients « dont il ne mouille pas les parois », le sang reste incoagulable. Voilà donc, semble-t-il, un procédé qui permet d'obtenir transportable, en vue de manipulations ultérieures, le sang fluide des vaisseaux. Ce que nous avons constaté ne nous permet pas d'utiliser ce procédé. En effet, il nous semble, qu'ainsi recueilli, le sang subit des modifications qui le rendent très différent du sang circulant.

1° En récipient paraffiné, le sang humain reste long-

temps incoagulable, mais prend une couleur et un aspect spécial : lie de vin, puis brun-noirâtre et poisseux comme le sang de certains cadavres.

2° Transporté en verre ordinaire, il redevient coagulable, mais bien moins vite que le même sang recueilli directement dans du verre ordinaire.

Nous n'avons donc pas osé employer ce sang des récipients paraffinés qui nous semble être un sang déjà modifié :

1° Par un processus de coagulation débutant.

2° Par des substances nocives qui l'altèrent.

Il ne nous reste donc plus, pour empêcher le sang de coaguler, au sortir des vaisseaux et le saisir tel qu'il y circule, que les substances chimiques anticoagulantes. Mais dans quelle mesure ces substances étrangères ajoutées le modifient-elles ?

MODE D'ACTION DES ANTICOAGULANTS CHIMIQUES IN VITRO. — LA DÉCALCIFICATION

Les substances susceptibles *in vitro* d'entraver la coagulation du sang sont très nombreuses) acides, alcalis, sels, extraits d'organes, venins, alcool, etc., etc.)

Mais les seules qui peuvent nous intéresser sont celles qui n'altèrent pas grossièrement, les éléments importants du sang, comme le font les acides, l'alcool, etc.

Seuls, certains sels remplissent ces conditions. On connaît l'antinomie curieuse qui fait que la plupart des sels de métaux alcalins (sodium, potassium) retardent ou empêchent la coagulation *in vitro*; tandis que les sels des métaux alcalino-terreux (calcium, strontium, baryum, magnésium) l'accélèrent.

Les sels anticoagulants les mieux étudiés et les plus employés sont les *oxalates de soude et de potasse, le fluorure et le citrate de soude*.

Laissons momentanément de côté le citrate.

Depuis les travaux d'Arthus et Pagès (1), le mode

(1) *Arch. de Phys.*, 1890-1891.

d'action des oxalates est bien connu : à la dose de 1/1000, environ dans le sang, ils provoquent l'incoagulabilité *par précipitation du calcium à l'état de composé insoluble*. L'introduction dans le mélange oxalaté incoagulable d'un nouveau composé calcique soluble (fût-ce de *l'oxalate calcique, solubilisé*) rend au mélange la propriété de coaguler. Ainsi, ce n'est pas la présence de l'oxalate qui rend le sang incoagulable, mais le fait que son calcium a été insolubilisé.

Au point de vue théorique, il est intéressant d'ajouter que, comme l'ont montré Hammarsten et Pekelharing, dans le sang oxalaté le processus coagulant est arrêté au stade de formation du fibrin-ferment ou thrombine. Les sels de calcium seraient donc nécessaires à la transformation de la prothrombine en thrombine. Mais, dès que la thrombine est formée, les sels de calcium ne sont plus nécessaires et la coagulation se poursuit, même en leur absence.

Le *fluorure de sodium* ajouté au sang provoque également l'incoagulabilité par précipitation du calcium. Mais l'addition de sels calciques solubles ne rend plus le mélange coagulable.

Bordet et Gengou (1) ont prouvé que le précipité de fluorure de calcium formé avait « *absorbé* » tout ou partie des ferments coagulants et même du fibrinogène.

Ainsi l'addition de fluorure de sodium rend le sang incoagulable, mais il l'altère profondément.

Or, si l'on force un peu la dose d'oxalate de soude

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1912.

dans les expériences précédemment rapportées, on obtient des effets analogues à ceux du fluorure : l'addition de sels calciques solubles ne rend plus le mélange coagulable ou difficilement. L'oxalate de calcium insoluble a donc agi comme le fluorure de calcium pour absorber partie ou totalité des substances coagulantes. Même à doses moins fortes, l'oxalate sodique possède — quoique à un degré moindre — ces propriétés nocives pour les « forces coagulantes » du sang.

Pour ces raisons, il nous a semblé que l'oxalate, comme le fluorure, devait être rejeté dans un procédé qui prétend conserver au sang ses propriétés tout en le rendant incoagulable.

Le *citrate de soude* ne nous a pas semblé passible de ces objections.

LE SANG CITRATÉ

Comme l'oxalate et le fluorure, le citrate de soude au taux de 1 p. 1.000 environ dans le sang le rend incoagulable. L'addition d'un sel calcique soluble : chlorure de calcium, par exemple, rend immédiatement au mélange la faculté de coaguler. C'est donc aussi en agissant sur le calcium sanguin que le citrate a provoqué l'incoagulabilité.

Pourtant, une expérience que chacun peut très facilement répéter, montre d'emblée des différences profondes entre le mode d'action des citrates et celui des oxalates et fluorures :

Dans une solution d'oxalate ou de fluorure, l'addition de chlorure de calcium provoque un abondant précipité blanc.

Dans une solution de citrate de soude, l'addition de chlorure de calcium ne provoque aucun précipité.

A l'inverse de l'oxalate et du fluorure, si le *citrate agit sur le calcium, ce n'est donc pas en le précipitant.*

Cette action du citrate de soude sur le calcium intrigua, il y a plus de 10 ans, les biologistes.

En 1900-1901, L. Sabattani (1) constate que le citrate trisodique empêche la coagulation du sang, de la lymphe et du lait, non pas parce qu'il précipite les sels de calcium, mais parce *qu'il les immobilise chimiquement*; le citrate s'unissant aux sels de calcium forme des corps qui n'ont plus les réactions du calcium. (Dans la terminologie chimique d'aujourd'hui, on dirait que le calcium a pris l'état « *dissimulé* »).

Arthus, en 1902 (2), constate que le citrate, par son action *immobilisante* sur les sels de calcium du sang, empêche la transformation du profibrin-ferment en ferment. De même, le lait citraté ne coagule plus sous l'influence du lab-ferment.

Par d'ingénieuses expériences, il s'efforce de déterminer la nature du phénomène :

« Si l'on agite de l'argile très fine avec de l'eau distillée et si on jette sur un papier filtre, on recueille une liqueur qui, pour une dilution convenable, a l'aspect d'une solution opalescente de glycogène. Cette émulsion d'argile est fort stable : abandonnée au repos, elle ne laisse déposer l'argile qu'avec une extrême lenteur... elle possède encore après 8 jours et plus son aspect opalescent.

« Une telle émulsion d'argile est précipitée ou agglutinée très rapidement (une ou quelques heures, au maximum) par addition d'une quantité minime de sels alcalins (chlorure de sodium) ou alcalino-terreux (chlorure de calcium, d'ammonium), ces derniers possédant un pouvoir précipitant plus grand...

(1) *Journal de Physiol. Internat.* XXX 2.

(2) *Soc. de Biol.* 10 mai 1902. (Inst. Pasteur de Lille).

« Si, à la même émulsion, on ajoute du citrate de soude (5 à 10 p. 1.000, par exemple), il faut une dose beaucoup plus forte de chlorure de sodium ou de chlorure de calcium pour provoquer la précipitation ».

Le citrate de soude s'est donc montré un antagoniste des sels précipitants.

On peut le considérer comme doué de propriété directe antiprécipitante.

Avec une autre émulsion stable, — celle de palmytate de myricide, précipitée par les sels alcalins ou alcalino-terreux, — Arthus vérifie la même action antiprécipitante et antagoniste du citrate de soude vis-à-vis de ces sels.

Or, les oxalates et fluorures d'alcali par contre, n'exercent aucune action antiprécipitante vis-à-vis du chlorure de sodium : c'est là une différence fondamentale entre ces sels et les citrates.

Avant de continuer cette étude, rappelons les faits acquis qui auront pour nous une grande importance :

1° Le citrate de soude rend le sang incoagulable.

2° Pourtant, il ne précipite pas les sels de chaux comme le font l'oxalate ou le fluorure.

3° Le citrate semble avoir une action antagoniste spéciale vis-à-vis de certains sels, et en particulier des sels de chaux.

Ajoutons que les émulsions stables d'Arthus ressemblent fortement à ce qu'on appelle aujourd'hui : *solutions colloïdales*; que les sels alcalino-terreux et les sels de chaux, en particulier, ont sur elles une action précipitante toute spéciale; que ces mêmes sels de chaux

ont un rôle primordial dans le sang et dans sa coagulation.

Ces trois faits rapprochés nous semblent devoir éclairer le rôle physiologique du calcium dans la coagulation et nous y reviendrons.

Quant au citrate de soude, déjà, nous lui connaissons un avantage essentiel sur les autres anticoagulants : il ne précipite pas les sels calciques. Le sang, traité par le citrate ne subira donc pas la formation de ce précipité calcique que déterminent l'oxalate et le fluorure, précipité — qui peut-être par lui-même — possède cette propriété absorbante, destructive des ferments coagulants signalés par Bordet et Gengou.

Néanmoins, *c'est sur le calcium, et seulement sur lui qu'agit le citrate de soude* : restituons au sang citraté incoagulable une quantité minime de sel calcique soluble, la coagulation se produit.

Quelle est donc l'action du citrate sur le calcium sanguin?

Arthus, à la fin de son Mémoire de 1902, déclarait qu'aucune hypothèse vraisemblable ne semblait pouvoir être émise sur le rôle anticoagulant du citrate dans le sang :

« Il convient, en ce qui concerne le sang citraté, de garder provisoirement une prudente réserve, car les citrates n'agissent pas dans le phénomène de la production de la fibrine, mais dans le phénomène de la production du fibrin-ferment. (Pékelharing).

« Voudrait-on, dans le but de généraliser, supposer que la transformation du proferment en fibrin-ferment *résulte d'une*

précipitation d'une substance protéique du plasma sous l'influence des sels de chaux et que les oxalates interviendraient en précipitant ces sels, et les citrates, en les annihilant fonctionnellement, grâce à leur action antiprécipitante directe, on ne comprendrait pas comment cette transformation ne se ferait que sous l'influence des sels de calcium et de strontium, et pas des sels de baryum et de magnésium (Arthus et Pagès) équivalents... »

A l'inverse d'Arthus, M. Luigi Sabattani (1) croit qu'on peut expliquer l'action anticoagulante du citrate, et ceci dérive de sa conception de l'état du calcium dans le sang. Pour qu'il y ait coagulation, il ne faut pas seulement la présence d'une certaine quantité de sels calciques, mais encore l'état « ionisé » du calcium. Le citrate qui ne précipite pas les sels calciques laisse donc intacte la quantité de calcium dissous que possédait le sang et qui était suffisante à sa coagulation, mais il modifie son état d'ionisation et c'est ainsi qu'il l'annihile fonctionnellement.

« D'après une série de recherches que j'ai envoyées à l'Académie Royale de Turin :

« 1^o Dans le sang il y a dans les conditions physiologiques une concentration calcique bien supérieure à celle qui est nécessaire par la coagulation.

« 2^o Il y a une concentration de calcium ion minimum suffisante, au-dessous de laquelle le sang reste liquide ; et il coagule seulement lorsqu'on ajoute du calcium jusqu'à relever la concentration ionique.

« 3^o L'incoagulabilité du sang est produite par la décalcification avec ces réactifs qui ont le pouvoir de diminuer le

(1) Soc. de Biologie, 14-mai 1902.

degré de concentration du calcium-ion, en le *précipitant* (oxalates, fluorures, savons) et aussi par décalcification avec ces réactifs qui ont le pouvoir de *diminuer le degré d'ionisation du calcium, quoique ne le précipitant pas* (citrate trisodique, métaphosphate sodique).

« Avec tous ces réactifs (précipitants ou non), lorsque l'incoagulabilité est produite par des *doses minima* suffisantes, le sang coagule promptement en y ajoutant du calcium.

« 4° Quant au citrate, j'ai démontré (1) qu'il faut *ajouter* des quantités bien déterminées de *calcium proportionnelles à la quantité de citrate qui maintenait le sang liquide* ».

Ce rapport, pour Sabattani, est de 1 atome de calcium pour 3 molécules de citrate qui maintenait le sang liquide.

« Or, le sang pour la coagulation a besoin de calcium-ion et pas simplement de calcium dissous; on est donc forcé de conclure que le citrate soustrait du calcium au sang, parce qu'il en diminue le degré d'ionisation. Certainement, dans les solutions mixtes de citrate et de calcium, le degré d'ionisation est moindre que celui qui devait correspondre à la concentration saline, puisque la *conductivité électrique de ces solutions est fort basse*;

« On remarque aussi un minimum de conductivité électrique lorsque, dans la solution, on a presque le rapport de 3 équivalents de citrate pour 2 de calcium.

« En résumé, la *présence du citrate dans une solution qui contient un sel de calcium produit une diminution de la conductivité électrique, une diminution dans la concentration des ions; le citrate empêche les réactions précipitantes caractéristiques du calcium, lesquelles sont les réactions ioniques du calcium lui-même*;

« Il empêche la coagulation du sang pour laquelle est indispensable la présence du calcium-ion; pour empêcher avec le

(1) *Soc. de Biologie*, 14 mai 1902.

(2) *Arch. ital. de Biol.* t. XXXVI, f. 3.

citrate et rétablir avec le calcium la coagulabilité du sang, il est nécessaire et suffisant de conserver outre ces sels un rapport moléculaire déterminé (3 à 1)... » (1).

Quoi qu'il en soit de la controverse de MM. Arthus et Sabattani, il reste établi que l'incoagulabilité du sang citraté est due à un *état spécial de ses molécules calciques*. Il semble également que dans le sang physiologique le rôle DE L'ÉTAT PHYSIQUE du calcium est primordial.

(1) *Pharmac. exper.* Cagliari.

**LE CALCIUM SANGUIN. — SON ROLE DANS LE MAINTIEN
DE L'ÉTAT FLUIDE DU SANG. — LE CALCIUM « DIS-
SIMULÉ ».**

Des recherches précédentes, il résulte que si le calcium est indispensable à la coagulation du sang, il faut, pour que la coagulation s'opère, que ce calcium possède un état physique spécial, [que ce soit, comme le prétend Sabattani, parce que son état d'ionisation est modifié, ou pour toute autre raison encore inconnue (Arthus)]. *Le fait certain est qu'un sang peut contenir la même quantité de calcium à l'état de sels dissous qu'un sang physiologique normal, et pourtant ne pas coaguler comme ce dernier.*

C'est ce qui se passe quand on citrate le sang : le calcium préexistant dissous n'est aucunement supprimé pondéralement; le sang citraté contient autant de molécules de sels calciques dissous que le sang normal et pourtant il ne coagule pas. Il recoagulera immédiatement si on y ajoute un sel calcique neuf.

L'addition de citrate au sang n'a modifié aucunement la quantité de sels calciques dissous. Il faut donc

admettre que la présence du citrate a provoqué un changement d'état du calcium sanguin qui inhibe complètement son rôle dans la coagulation, sans le transformer chimiquement.

Les chimistes fournissent facilement des exemples analogues de ce qu'ils appellent les *corps à l'état dissimulé*.

L'émétique, tartrate d'antimoine et de potasse, ne donne jamais directement les réactions analytiques de l'antimoine. On dit qu'il contient *l'antimoine à l'état dissimulé*.

Les sels de cuivre précipitent par la potasse. Or, il suffit de la présence d'acide tartrique pour « *dissimuler* » le cuivre et empêcher toute précipitation. (Ce composé n'est autre que la liqueur de Fehling qui contient le cuivre à l'état dissimulé).

On pourrait multiplier les exemples, mais il nous suffit de savoir qu'un corps — métal ou métalloïde — peut exister en une solution, dans un état tel qu'il est incapable de manifester ses propriétés.

C'est ce qu'a produit dans le sang, vis-à-vis du calcium, l'addition de citrate. *Le citrate dissimule le calcium*.

Empruntant ses termes à la sérologie moderne — sans aucunement comparer les phénomènes — nous pourrions dire que dans une solution calcique (le sang, par exemple) *le citrate inactive le calcium* et que l'addition d'un peu de *calcium neuf* suffit à *réactiver* la solution et à rendre au sang ses propriétés coagulantes.

Reprenons maintenant quelques-unes des connaissances de la chimie physique moderne.

Etant donnée une solution colloïdale, les corps qu'on peut y ajouter se comportent de deux façons :

Les uns « électrolytes » tendent à précipiter la solution, par exemple, certains sels alcalins ou alcalino-terreux; ils sont dits « *précipitants* » ou « *instabilisants* ».

D'autres renforcent, au contraire, l'aptitude de la solution à rester à l'état colloïdal; ils sont dits « *stabilisants* ». Par exemple, une solution de gomme « stabilise » une solution colloïdale vis-à-vis des électrolytes précipitants (dont il faudra alors bien plus qu'auparavant pour précipiter la solution).

Ce n'est là que la reproduction, avec des termes modernes, des ingénieuses expériences d'Arthus que nous avons citées.

Comparons alors le *plasma sanguin à une solution colloïdale* (au point de vue physico-chimique, c'est la conception moderne de ce plasma; c'est celle de Nolf pour l'établissement de sa théorie de la coagulation; voir, plus haut page 47). Ce plasma sanguin contient des *électrolytes précipitants*, ce sont les sels calciques. Si l'on ajoute au sang certains corps comme le citrate de soude, ils agissent comme *stabilisants* de la solution colloïdale sanguine et empêchent les électrolytes sels calciques d'exercer leur propriété précipitante propre.

Avec la plus grande facilité, l'ion-calcium peut donc être actif et provoquer la coagulation, ou inactif et déterminer l'incoagulabilité.

Si un simple changement d'état physique du calcium suffit *in vitro* à faire coaguler ou non la solution colloïdale sanguine, on peut supposer que *dans le sang*

circulant in vivo le calcium existe dans cet état inactif dissimulé où il ne permet pas la précipitation de la solution colloïdale.

La simple issue hors des vaisseaux, — exposition à l'air, contact avec les parois du récipient, avec les substances thromboplastiques de Nolf (poussières, poudres), — peut suffire à *transformer cet état du calcium dissimulé, inactif, en état d'électrolyte précipitant, actif* sur la solution sanguine colloïdale qui alors coagule.

Il est possible, d'ailleurs, que le mécanisme de l'activation du calcium ne soit pas simple; les corps anticoagulants (antithrombosines) que nous verrons secrétés par la plupart des organes, ne sont peut-être que des « stabilisants » de la solution colloïdale sanguine antagonistes des électrolytes calciques précipitants. Ce sont ces corps antiprécipitants qui changeraient d'état physique au sortir des vaisseaux sous l'influence des contacts extérieurs, perdraient leur pouvoir stabilisant et libèreraient l'action des sels calciques.

En tout cas, nous sommes amenés à donner *aux sels calciques du plasma le rôle le plus important dans le phénomène de la fluidité du sang et dans l'acte de la coagulation.*

Si nous nous reportons à l'exposé des théories de la coagulation nous voyons, que dès 1890, avec Arthus et Pagés, Hammarsten, Pekelharing, on sait que la présence du calcium est nécessaire. Dans la théorie classique, c'est « en présence du calcium » que la thrombo-kinase va activer le proferment pour donner le fibrin-ferment. Nolf range les sels calciques dans les substances

thromboplastiques. Il semble qu'il faut donner au calcium un rôle plus actif.

1° Dans la terminologie classique, le thrombogène inactif ou prothrombine du plasma est activé en présence de sels de chaux pour donner la thrombine, active sur le fibrinogène. Mais ces sels de chaux existent dans le plasma vivant fluide qui contient donc, dans les vaisseaux, tout ce qu'il faut pour coaguler. Pour expliquer l'incoagulabilité physiologique, il faut alors faire intervenir l'antithrombine, dont l'existence est prouvée indubitablement par les travaux de Doyon, Gley et de leurs écoles. Mais une portion du sang prélevée hors des vaisseaux contient aussi cette antithrombine; pour expliquer la coagulation, il faut admettre que, par la simple issue hors des vaisseaux, l'antithrombine subit une modification telle qu'elle perd le pouvoir de s'opposer à l'activation des ferments coagulants.

On peut aussi penser que l'antithrombine agit comme « stabilisant » de la solution colloïdale sanguine ayant un rôle antiprécipitant vis-à-vis des électrolytes calciques qu'elle « dissimule ».

Hors de l'endothélium vasculaire et sous l'action des multiples contacts et influences étrangères, elle perd ce pouvoir anticalcique et libère le pouvoir précipitant du calcium.

Plus simplement, dans l'hypothèse où se place la théorie classique, on peut supposer que c'est le calcium qui, directement, est modifié par les influences extérieures et les contacts. En effet, c'est lui qu'expé-

perimentalement nous voyons être le plus facilement influencé. C'est lui qui, le premier, passe de l'inactivité à l'activité dans le sang citraté, et permet alors ou déchaîne l'activité des divers ferments; notre sang citraté ne coagule pas quand on lui ajoute du fibrinogène neuf décalcifié ou du profibrin-ferment neuf (décalcifié) ou du suc de tissus. Au contraire, un peu de calcium neuf et il coagule.

C'est donc, l'état du calcium qui détermine l'état des autres éléments du plasma. *Le changement d'état physique du calcium est le premier acte de la coagulation.*

2° Dans l'hypothèse de Nolf, fibrinogène, thrombogène, thrombosine, les trois colloïdes du plasma subissent, hors des vaisseaux, en présence des sels calciques, l'action précipitante des « substances thromboplastiques » (poudres inertes, etc...). L'absence de substances thromboplastiques et la présence de l'antithrombine expliquent la fluidité dans les vaisseaux.

Dans cette terminologie, nous appellerons le sel calcique « l'électrolyte précipitant » de la solution colloïdale, et les substances thromboplastiques n'agissent pas directement sur cette dernière, mais sur l'état physique de l'ion-calcium qu'elles activent; ou bien indirectement, elles annihilent l'action du « stabilisant » anticalcique (antithrombosines).

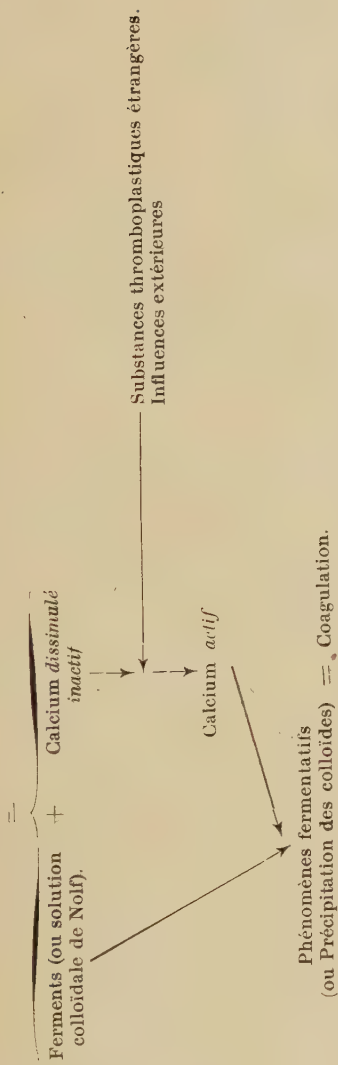
D'ailleurs, d'autres conditions extérieures (température, humidité et électricité atmosphérique), — auxquelles habituellement le sang est soustrait, — peuvent aussi intervenir dans le même sens.

Que l'on admette l'une ou l'autre hypothèse, nous croyons que, *entre le sang incoagulable circulant et le sang qui va coaguler in vitro la seule différence est un changement d'état physique des sels calciques.*

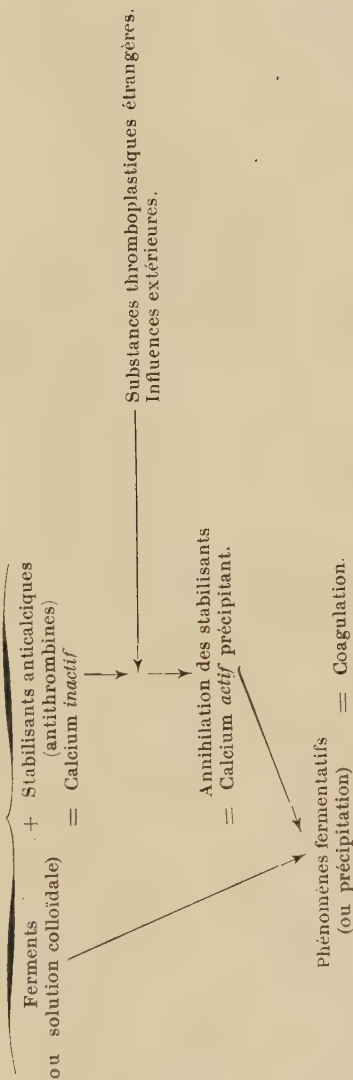
On peut supposer que cette activation du calcium n'est que secondaire à l'annihilation des stabilisants antithrombotiques sous l'action des influences extérieures. Nous croyons plutôt que c'est l'annihilation de ces substances stabilisantes qui est secondaire à l'activation du calcium, premier acte de la coagulation.

Nous pouvons résumer le processus par les schémas suivants.

SANG FLUIDE DES VAISSEAUX



SANG FLUIDE DES VAISSEAUX



CONCEPTION PHYSICO-CHIMIQUE DE LA COAGULATION ET DES ANCIENS « PHÉNOMÈNES DIASTASIQUES ». — LA COAGULATION, PHÉNOMÈNE CATALYTIQUE

Le calcium déchaîne l'activité des substances coagulantes, qui se transforment pour donner la fibrine solide; il est indispensable à cette transformation, mais ne semble pas se transformer lui-même. Il y a, en chimie, toute une catégorie de phénomènes qui ne se produisent qu'en présence de corps ne semblant pas participer aux réactions, parce qu'ils ne s'y modifient pas, mais qui néanmoins y sont indispensables. C'est là, ce qu'on appelle la *catalyse* : une ou plusieurs substances peuvent se combiner ou se séparer sous l'influence d'un corps particulier qui ne prend pas part à la réaction (hydrogène et oxygène en présence de mousse de platine, décomposition de l'eau oxygénée par l'argent en poudre, etc...).

Le phénomène catalytique a pour essence l'action d'un corps sur la modification de plusieurs substances, sans que ce corps soit lui-même en rien modifié.

Il semble que *la coagulation rentre dans la catégorie*

de ces phénomènes catalytiques, le corps nécessaire et actif, « le catalyseur » étant le calcium (1).

Les idées de Nolf, la théorie des précipitations colloïdales ne sont pas aussi opposées qu'on pourrait le croire aux théories fermentatives, enzymatiques ou diastasiques classiques. En effet, la conception moderne des diastases est loin d'être celle qu'on en avait il y a quelques années. On tend à se rapprocher de l'opinion primitive d'Arthus et Noegeli qui niaient que l'action des diastases fut due à leur constitution chimique, mais pensaient qu'elles agissaient ainsi que des forces spéciales, transmissibles comme l'électricité, la lumière, etc...

On connaît un grand nombre de phénomènes enzymatiques où la présence d'une trace d'acide, d'alcali ou de sel, a une importance primordiale, comme la trace de sel de calcium dans la coagulation. (L'importance du sel calcique est tout aussi grande dans l'activation du proferment lab de la coagulation du lait, de la protrypsine dans la digestion pancréatique, etc...).

L'importance d'autres substances minérales, — fer, manganèse, — est aussi grande dans d'autres phénomènes diastasiques (G. Bertrand, Trillat, Phocas).

Enfin, la découverte de diastases non albuminoïdes et de solutions colloïdales purement métalliques, ayant la propriété de diastases (Bredig, Trillat, Robin, Bardet), a modifié complètement la conception générale de ces dernières.

(1) Ce terme a déjà été appliqué à la coagulation : le fibrin-ferment opère la transformation du fibrinogène en fibrine à la manière d'un catalyseur sans prendre part lui-même à la constitution de la fibrine. (Théorie classique).

Leur action catalytique ne paraît pas due à *la nature du métal lui-même*, mais à la *forme colloïdale* sous laquelle il se présente.

Ainsi dans tous les phénomènes fermentatifs d'autrefois, le rôle de *l'élément minéral* vient en premier plan.

Le rôle du calcium dans la coagulation n'est donc pas une exception.

Quant à la nature intime de l'action de l'élément minéral dans le phénomène catalytique, elle est encore forcément hypothétique. Les « grains colloïdaux » possèdent-ils une charge électrique due aux frottements de leurs mouvements browniens ou à leur état d'ionisation? Ne servent-ils que de substratum à une forme spéciale transmissible de proche en proche et indépendante de la nature spécifique du corps qui la porte?

C'est là l'opinion primitive de Liebig, Stahl, Noegeli Arthus à laquelle on est ramené.

QUALITÉS DU SANG CITRATÉ. — UTILISATION

C'est un sang à calcium « inactivé » comme le sang circulant fluide de l'organisme. C'est un sang « stabilisé » de même qu'est « stable » le sang dans les vaisseaux.

Les propriétés coagulantes du sang y sont conservées intégrales : ces « forces » reprendront toute leur puissance d'action dès qu'à l'aide de calcium neuf, on leur rendra leur liberté.

Si nous ne pouvons nous servir du sang pur pour la mesure de sa coagulabilité, nous avons donc un moyen de le « surprendre », tel qu'il circulait dans l'organisme.

Le citrater, c'est le rendre incoagulable en inactivant le calcium sans altérer les substances coagulantes.

Le sang citraté est tout armé pour la coagulation comme le sang des vaisseaux.

Il ne subit plus l'influence des contacts altérants.

Il est facilement transportable.

COAGULATION DU SANG CITRATÉ.

Pour faire coaguler un sang citraté, il n'est pas nécessaire théoriquement d'ajouter de substance étrangère. Il doit suffire que l'ion-calcium inactivé redevienne actif. Peut-être, — mais l'expérience est à faire, — le passage d'un simple courant électrique suffirait, qui modifierait l'état électrolytique des sels calciques du sang citraté. En fait, nous avons constamment observé que le sang citraté n'est incoagulable que pendant un certain temps; il finit toujours par coaguler spontanément en 2 ou 3 jours. Et nous nous sommes demandé, — sans pouvoir jusqu'ici le vérifier, — si l'influence prolongée des conditions extérieures (parois du vase, air, etc...) ne parvenait pas à la longue à rendre au calcium l'état physique nécessaire à la coagulation, *même en présence de citrate*, de même que dans le sang pur, nous supposons que les influences extérieures donnent brusquement au calcium du sang sorti des vaisseaux, le pouvoir « précipitant » qui va déclencher les actes de la coagulation physiologique.

Addition de calcium neuf au sang citaté. — Introduit sans précautions et en excès dans notre sang citaté, le calcium neuf y détermine subitement une coagulation aussi rapide et aussi complète que la coagulation du sang pur.

L'observateur est donc gêné, comme dans la coagulation physiologique par l'excessive rapidité du phénomène. Mais, au lieu d'introduire le calcium neuf en excès, ajoutons-en au sang citaté des quantités très minimes mais croissantes; jusqu'à une certaine quantité il ne se produit rien; puis arrive un moment où une trace de calcium ajoutée sera « active » sur une partie du mélange citaté. Une coagulation *partielle* se produit. (C'est ce que nous appellerons : le *seuil de la coagulation*). A mesure que les quantités d'ions neufs croissent, une quantité plus grande du mélange coagule. Puis, on arrive à la quantité d'ions calciques suffisante pour mettre en jeu la totalité des forces coagulantes et toute la masse sanguine envisagée coagule (c'est la *coagulation complète*).

Chaque dose de calcium déchaîne l'activité d'une certaine quantité de substances coagulantes. Dès que l'énergie de ces dernières est suffisante, elles produisent du coagulum (minime et incomplet = seuil de la coagulation).

La coagulation s'arrête quand cette énergie est épuisée.

Pour la continuer et l'achever, de nouvelles doses de calcium sont nécessaires, qui libéreront l'activité du reste des substances coagulantes.

Ainsi, on peut arriver à fractionner la coagulation et à connaître les doses de calcium neuf nécessaires pour faire débiter la coagulation et suffisantes pour l'achever.

Nous sommes donc en possession d'un moyen qui nous permet de ralentir à notre gré l'acte coagulant, de l'arrêter à ses premières phases ou à mi-chemin ou de le mener au stade de coagulation complète.

Mais l'observation, si elle n'est plus empêchée par la question rapidité, est encore gênée par un autre fait : la masse sanguine envisagée est un milieu dense, épais, opaque, qui se prête mal à des lectures délicates. Pour rendre les phénomènes qui s'y passent facilement appréciables à l'œil, il est nécessaire de recourir à un artifice : c'est la dilution.

La dilution. — Examinons ce qui se passe quand, dans une solution chlorurée isotonique, on laisse tomber une goutte de sang. Elle se répand en volutes rougeâtres qui, par agitation, se dissocient complètement et donnent au liquide un aspect rosé, trouble, moiré.

Laissons quelques heures au repos. Au bout d'un temps variable, notre solution saline est complètement éclaircie et a repris son aspect limpide, eau de roche. Au fond du tube est tassée une masse rouge globulaire que, par agitation, on voit se détacher, flotter en une lentille compacte et parfaitement coagulée.

Ainsi, le sang dilué même dans une masse considérable de liquide isotonique finit par se coaguler complètement comme si les éléments coagulants du plasma, d'abord répartis dans toute la masse, étaient venus chercher au fond du tube les globules rouges qui s'y sont lentement déposés.

Bien entendu, il faut que la masse diluante ne soit pas trop considérable. Au fur et à mesure que l'on s'écarte par excès

de la dilution optima, on voit une quantité de plus en plus grande de globules rouges rester libres hors du coagulum. Pour un trop grand excès de véhicule, aucun globule rouge n'est plus englobé. Il ne se forme plus dans le liquide qu'un petit flocon fibrineux, blanchâtre.

Par tâtonnement, nous avons déterminé que *la dilution maxima, pour que tous les globules rouges soient compris dans le caillot*, est de 1/100^e : par exemple, 100 centimètres cubes de liquide isotonique pour 1 centimètre cube de sang. A cette dose, le seul effet de la dilution sur la coagulation du sang physiologique est un retard énorme du phénomène (1). Mais pour être retardé, il ne s'en produit pas moins intégralement, et le caillot obtenu dans la masse liquide est équivalent à celui du sang pur.

(1) STODEL. Influence de la dilution sur le temps de coagulation *in vitro*. *Soc. de biol.* 14 nov. 1903.

FRACTIONNEMENT DE LA COAGULATION. — DÉTERMINATION DU SEUIL DE LA COAGULATION ET DE LA COAGULATION COMPLÈTE.

D'après ce qui précède :

1° Il est possible de citrater le sang au sortir du vaisseau, dans une proportion telle qu'il reste incoagulable d'une façon prolongée tout en conservant ses forces coagulantes intactes.

2° Il est possible de rendre à ces forces coagulantes leur activité par addition de sel calcique neuf; à trop petites doses, la coagulation n'est que partielle et débilitante; si on fait croître les doses ajoutées, on assiste à la coagulation de plus en plus complète jusqu'à la coagulation totale.

3° Pour rendre la série des phénomènes facilement appréciable, il est nécessaire de procéder à une dilution qui, faite dans la proportion de 1/100^e n'a sur la coagulation d'autre effet que de la retarder.

Il est un moment, où une certaine dose de sel calcique, n'activant que de trop petites doses de substances coagulantes, il ne se produit dans la masse citratée,

diluée, aucune coagulation; tandis qu'à la dose immédiatement supérieure, la coagulation débute, pour devenir de plus en plus complète au fur et à mesure que la dose calcique se rapproche de celle qui est nécessaire pour la prise totale de la masse.

Les premières manifestations de la coagulation débutante constituent le « *seuil de la coagulation* ».

Entre le seuil et la coagulation complète, on obtient une série d'images qui nous représente les étapes du phénomène depuis son début jusqu'à son achèvement.

Ainsi, on arrive à retarder, à étaler la coagulation sanguine, à l'immobiliser dans ses phases successives.

Le phénomène physiologique si rapide, si subit qu'il était impossible à étudier directement se trouve ralenti à l'extrême, et on pourra en observer chacune des phases comme on observerait, sans qu'elles se fusionnent, chacune des images d'un film cinématographique tournant avec une extrême lenteur.

Technique.

Elle se ramène à trois points principaux :

1° *La citration*. — Elle se fera au lit du malade, dès que le sang sort du vaisseau.

2° *L'addition de calcium neuf*. — Elle se fera au laboratoire, dans des tubes successifs qui contiendront des doses croissantes de calcium, permettant d'observer toutes les phases depuis le *seuil*, jusqu'à la *coagulation totale*.

3° *La dilution.* — Condition essentielle d'observation facile; elle se confondra, comme nous allons le voir avec les deux précédentes.

Nous avons vu que la dilution optima était de 1/100^e.

Dans le premier temps, — citratation, — le sang se trouvera dilué au 1/5^e.

Dans le deuxième temps, — calcification, — cette première solution sera diluée au 1/20^e. Finalement, la dilution sanguine sera de 1/100^e.

1^{re} PARTIE. **Citratation.** — Au sortir du vaisseau, le sang doit recevoir instantanément la quantité de citrate qui « l'immobilisera », le « stabilisera ».

Pour rendre le sang incoagulable d'une façon prolongée, la teneur en citrate doit être de 1/100^e, c'est-à-dire que pour 1 centimètre cube de sang, il faudra 1 centigramme de citrate.

Le citrate dont nous nous servons est le citrate de soude commun du commerce et des pharmacies (citrate trisodique).

C'est un sel très stable qui finit pourtant par s'effleurir. Le sel employé pour la fabrication des solutions doit être frais.

Le dosage des quantités introduites doit être très exact. Nous prélevons, comme nous l'indiquerons, 1 cm³ de sang. Il nous faut le mélanger, aussi exactement que possible, avec un centigramme de citrate.

Pour cela, le plus commode est de se servir de citrate en solution exactement titrée, mais très étendue et de mesurer en volumes, ce qui diminue les chances d'erreur.

Nous avons vu que la première dilution sanguine devait être de 1 pour 5, soit 1 cm³ de sang pour 4 cm³ du liquide diluant. Le centigramme de citrate nécessaire à l'incoagulabilité de 1 cm³ de sang, devra donc être contenu dans 4 cm³

de liquide. Autrement dit, le mélange doit être effectué avec une solution citratée à 1/400^e.

Cette solution doit être isotonisée; voici la formule du mélange citrant, diluant :

Citrate trisodique.	1 gr.
NaCl.	7 gr.
Eau distillée	400 gr.

Préparation facile ne nécessitant d'autre précaution que la pesée et la mesure très exacte des composants. (Le chlorure de sodium a sur la coagulation une action retardante qui s'ajoute à celle due à la dilution).

Prélèvement du sang. — C'est le point le plus délicat de la technique, celui qui prête le plus aux causes d'erreurs et nécessite le plus d'attention.

1° Il faut réduire les phénomènes de contact au minimum.

2° Il faut mesurer rigoureusement le volume de sang prélevé.

Ces deux conditions s'opposent l'une à l'autre. En effet, pour éviter les contacts et obtenir un sang aussi semblable que possible au sang circulant, il faut que presque instantanément au sortir du vaisseau le sang se trouve citraté et dilué. A partir de ce moment, de par la dilution et l'immobilisation des forces coagulantes, les phénomènes de contact ne sont plus à redouter.

Mais d'un autre côté, la méthode nécessite que le volume de sang soit rigoureusement mesuré. L'aspiration du sang à l'aide d'une seringue graduée ne répond ni à l'une ni à l'autre des conditions, parce que les seringues ne sont pas graduées très exactement, parce que on n'y apprécie à l'œil un certain volume qu'avec une approximation insuffisante, parce que c'est un temps supplémentaire qui retarde le moment où le

sang sera citraté et surtout met le sang pur en contact avec les parois de la seringue, toutes conditions propres à amener des altérations graves.

Le procédé de prélèvement suivant tourne les difficultés et nous semble le meilleur par la rapidité avec laquelle le sang se trouve simultanément mesuré, citraté et dilué avec minimum de contacts étrangers :

Le sang est prélevé dans une veine du pli du coude; nous nous servons d'aiguilles de platine très courtes et grosses; l'aiguille de platine sera très sèche; le mieux sera de la flamber; on évitera de placer les doigts sur l'embout par où le sang va sortir, et enfin, on laissera écouler une certaine quantité de sang avant de prélever celle dont on veut faire l'étude.

Immédiatement au sortir de l'aiguille, on présente au sang la solution citratée dans laquelle instantanément il se dilue et « s'immobilise » par inactivation de son calcium.

Pour cela, nous nous servons de très petites éprouvettes graduées en dixièmes de centimètre cube, de 8 centimètres



Fig. 9.

de haut et de 1 centimètre de diamètre. Ces éprouvettes sont exactement calibrées et graduées.

Supposons que nous voulions recueillir très exactement un centimètre cube de sang. Il serait extrêmement difficile de

l'apprécier directement par la hauteur de colonne de liquide, car invariablement le sang sortant en gouttes pressées, on en recueille trop ou trop peu.

Aussi faut-il user de l'artifice suivant :

Au lieu de commencer à verser dans l'éprouvette les 4 cm³ de solution citratée, diluée, on n'y verse que la moitié (la mesure exacte se fait par affleurement du ménisque inférieur au chiffre 2). Puis, on présentera bien verticalement l'éprouvette à l'embout de l'aiguille de façon que le sang tombe dans le liquide sans toucher les parois. On enlève l'éprouvette quand le niveau s'est élevé aux environs de 3; mais jamais le cm³ de sang ainsi prélevé n'est exact; il s'en faut de un ou plusieurs dixièmes de centimètre cube, en plus ou en moins. Aussi, on ne complètera pas le volume de la solution citratée, diluante à 5 cm³ par addition des 2 cm³ manquants; mais on fera une correction par excès ou par défaut d'après le calcul suivant :

Un cm³ de sang pur dans la solution que nous désirons obtenir doit correspondre à 4 cm³ de la solution citratée au 1/400^e (un centigramme de citrate).

Un dixième de centimètre cube de sang pur doit donc correspondre à 0,4 de la solution citratée au 1/400^e.

On ajoutera dans l'éprouvette les 2 cm³ manquants de la solution citratée, augmentés ou diminués d'autant de fois 0,4 qu'on aura recueilli dans l'éprouvette de dixièmes de centimètre cube de sang pur en plus ou en moins.

Par exemple, supposons qu'au lieu d'avoir reçu dans l'éprouvette 1 cm³ de sang on en ait reçu 1 cm³ 2 (le ménisque inférieur est au chiffre 3,2 au lieu du chiffre 3), au lieu de compléter le volume total à 5 cm³, on ajoutera 2 cm³ + 2 fois 0,4 = 2 cm³ 8 de la solution citratée. Le volume total sera de 5 cm³ 8, mais le mélange sera exactement dans la proportion de 1 pour 4, absolument comme si on avait ajouté 1 cm³ de sang idéalement exact à 4 cm³ de solution citratée.

De même si au lieu de 1 cm³ on en a recueilli 0,8, on

complètera seulement le volume à 4,2 (on ajoute 2cm^3 — 2 fois 0,4).

Ainsi, nous voilà en possession de sang très exactement dilué à 1 pour 4 dans une solution citratée, telle que la proportion de citrate de soude est de $1/100^e$ (1). Le mélange sanguin ainsi obtenu possède intactes toutes ses propriétés coagulantes, Il est transportable.

Il défie les contacts altérants de par sa dilution.

Il est incoagulable par inactivation de ses sels calciques.

2^e PARTIE. **Addition de calcium actif.** — La forme sous laquelle on introduira les ions calciques neufs n'est pas indifférente. Tous les sels de calcium ne sont pas utilisables. Ainsi, les iodures, bromures, sulfates ne peuvent servir, — le dernier étant insoluble, les premiers donnant lieu à la formation dans les tubes d'iodures et de bromures de sodium nocifs.

Le sel d'élection est le *chlorure de calcium*. Par réaction sur un excès de citrate de soude, il ne peut former que du chlorure de sodium dont le seul effet sera d'élever un peu le taux de la liqueur en NaCl. (C'est pourquoi nous avons choisi le titre isotonisant de nos solutions un peu bas : $7/1000^e$).

Mais, alors que le citrate de soude du commerce pouvait servir tel quel à préparer nos solutions, le chlorure de calcium commun est inutilisable. C'est un sel très hygromé-

(1) Pour ces mesures, comme pour les mesures ultérieures, nous nous servons de pipettes graduées en dixièmes de centimètre cube, très longues (2 fois plus longues que celles qui servent dans la réaction de Wassermann) où chaque dixième est très facile à apprécier.

trique, dont la teneur en eau est très variable, et qui se prête mal à des titrages rigoureux. (Il en existe 5 variétés depuis l'anhydre fondu qui absorbe d'ailleurs très rapidement l'humidité atmosphérique, jusqu'aux variétés hydratées qui contiennent de 1 à 6 molécules d'eau).

Il peut de plus être impur et contenir en particulier de la chaux qui le rend hyper-alcalin (1). Aussi pour avoir une solution exactement titrée et pure, est-il nécessaire de la fabriquer spécialement (2).

Par le procédé que nous indiquons, il est possible d'obtenir une solution de chlorure calcique rigoureusement titrée et exempte d'impuretés.

C'est sous cette forme que nous allons introduire les ions calciques neufs, actifs dans notre sang citraté dilué.

DISPOSITIF. — Dans une série de tubes, nous allons répartir des quantités égales de notre sang citraté. Nous nous servons de tubes du type dit : « à hémolyse ». Nous avons dit que la dilution finale du sang doit être de 1/100^e. Dans chaque tube, nous introduisons la même quantité de 2/10^e de cm³ de notre sang citraté, lequel, on se le rappelle, est déjà dilué au 1/5^e. Pour que la dilution sanguine finale soit de 1/100^e, il faudra que chaque tube contienne 4 cm³ de liquide isotonique.

(1) A la moindre surchauffe dans sa préparation, il se produit la réaction :



(2) On part d'une solution d'HCl chimiquement pur à 20/100^e. On la neutralise par du carbonate de chaux pur du commerce ajouté par petites quantités.

On fait bouillir pour chasser l'excès d'HCl. On laisse refroidir et sur une prise d'essai, on titre avec une solution d'AzO³Ag, telle que 1cm³ = 1 centigramme de CaCl². Il est alors facile d'étendre la solution au titre voulu. La solution ainsi préparée ne contient pas d'autre impureté que du carbonate de chaux en quantité très faible de l'ordre de 0,002 pour 100.

- Avant la prise de sang, on prépare la série des tubes contenant les doses de sel calcique et la solution diluée isotonique.

On part d'une solution de chlorure de calcium à 0 gr. 5 p. 1.000.

2/10 de cm ³ de cette solution contiennent	0 gr. 0004 CaCl ²
3/10 de cm ³ de cette solution contiennent	0 gr. 00015 —
4/10 de cm ³ de cette solution contiennent	0 gr. 0002 —
etc.	

Pour que les volumes définitifs de nos tubes soient égaux, il est nécessaire d'y introduire d'autant moins de solution diluante isotonique (chlorure de sodium pur à 7/1.000) qu'on y introduit plus de la solution calcique.

Ainsi, notre série de tubes préparés d'avance sera ainsi composée. (Voir tableau I, p. 93).

C'est à ce moment qu'on procède à la prise du sang qu'on obtient dans l'éprouvette exactement mesuré, citraté, dilué.

A l'aide de longues pipettes graduées, on introduit dans chacun des tubes 2/10^e de cm³ du sang citraté, dilué. Ce dernier s'y répand en volutes; il est nécessaire d'assurer l'homogénéité du mélange par agitation, jusqu'à aspect moiré rougeâtre.

Rappelons en volume et en poids la contenance de chaque tube (Voir tableau II, p. 93).

Il suffit maintenant d'abandonner la série de tubes au repos, à une température aussi constante que possible et voisine de 18° à 20°.

RÉSULTATS. — Observons nos tubes 12 à 15 heures

TABLEAU I.

Solution CaCl_2 à 0 gr. 5/1000	0 c ³	0 c ³ 1	0 c ³ 2	0 c ³ 3	0 c ³ 4	0 c ³ 5	0 c ³ 6	0 c ³ 7	0 c ³ 8	0 c ³ 9	1 c ³
Solution NaCl à 7/1000	4 c ³	3 c ³ 9	3 c ³ 8	3 c ³ 7	3 c ³ 6	3 c ³ 5	3 c ³ 4	3 c ³ 3	3 c ³ 2	3 c ³ 1	3 c ³
Teneur en CaCl_2	0 gr.	0 gr. 0.0005	0 gr. 0.001	0 gr. 0.0015	0 gr. 0.002	0 gr. 0.0025	0 gr. 0.003	0 gr. 0.0035	0 gr. 0.004	0 gr. 0.0045	0 gr. 0.005

TABLEAU II.

N° des Tubes	Témoin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sang pur	0 c ³ , 04	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Citrate de soude	0 gr. 0004	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Chlorure de cal- cium	0 gr.	0 gr. 00005	0 gr. 0001	0 gr. 00015	0 gr. 0002	0 gr. 00025	0 gr. 0003	0 gr. 00035	0 gr. 0004	0 gr. 000	0 gr. 0005
Eau chlorurée à 7/1000	4 c ³	3 c ³ 9	5 c ³ 8	3 c ³ 7	3 c ³ 6	3 c ³ 5	3 c ³ 4	3 c ³ 3	3 c ³ 2	3 c ³ 1	3

Volume total de chaque tube 4 c³ 2.

après. C'est le temps nécessaire, étant donnée la dilution, pour que les phénomènes coagulants soient terminés.

Le premier tube présente un aspect absolument limpide, eau de roche. Au fond existe une lentille de globules rouges, mobiles, qui par agitation se répandent en volutes dans le reste du liquide. Le tout reprend l'aspect rougeâtre moiré, homogène, identique à celui qu'avait la dilution 15 heures avant.

C'est le tube qui ne contenait pas de chlorure de calcium. Ce sera le *témoin* qui, dans chaque expérience, devra rester ainsi incoagulé, prouvant qu'il ne s'est pas introduit de causes d'erreur et que les coagulations observées seront bien dues à la réactivation du calcium.

Les tubes suivants contenant de 0,00005 à 0,0001 de CaCl^2 présentent le même aspect. Dans les tubes 3 et 4, quelquefois léger trouble ou fins filaments fibrineux. Dans les tubes 5 et 6, — 0,0002 et 0,0003 de CaCl^2 — on observe un très fin voile blanchâtre occupant le 1/4 inférieur du tube, mais laissant presque toute la masse globulaire incoagulée. Dans les tubes suivants, 7 et 8, on voit ce coagulum augmenter de volume et de densité et englober une plus grande partie des globules rouges. Certains n'ont pas eu le temps de gagner le fond du tube, de sorte que la partie inférieure du caillot fibrineux est teintée de rose.

Dans le tube 9, — 0,00045 de CaCl^2 — le coagulum occupe toute la hauteur du tube; il est dense et solide et dans toute sa hauteur les globules rouges sont englobés. Mais une partie a réussi à gagner le fond du

tube avant l'achèvement de la coagulation et y reste libre.

Enfin, dans le tube 11 — 0,0005 de CaCl^2 — le caillot est complètement rouge; tous les globules sont compris dans le coagulum. La coagulation est totale.

L'ensemble des tubes fournit une gradation très régulière de l'incoagulabilité absolue à la coagulation totale. Elle évoque les phases successives par où a dû passer la coagulation.

Chaque coagulum est cylindroïde, en doigt de gant,

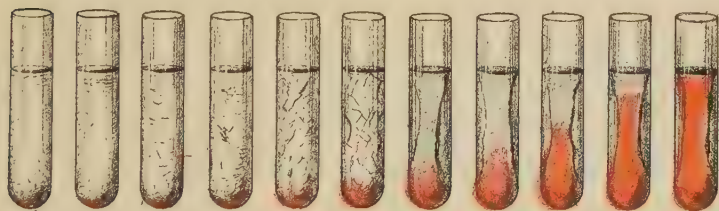


Fig. 10.

appliqué contre les parois latérales du tube. Mais de la 15^e à la 20^e heure, s'opère *la rétractilité* qui tend à rendre le caillot filiforme. Si, dans les conditions de l'expérience, elle ne s'est pas produite à la 20^e heure, elle ne se produira plus.

Si l'on suit la série des tubes, on s'aperçoit que dans ceux où l'incoagulabilité est encore complète mais qui se rapprochent du seuil de la coagulation, une sorte de trouble s'est manifesté. Le liquide surmontant la couche globulaire libre et incoagulée est un peu louche. Dans les tubes suivants, on perçoit une fine poussière, puis de petits grumeaux filamenteux. Bientôt, ce sont des flocons plus appréciables et enfin on arrive au seuil

de la coagulation. Un véritable coagulum s'est organisé mais bien frêle. Il faut regarder de près pour voir un réticulum lâche, en toile d'araignée, un peu renforcé aux points de jonction des filaments de fibrine, et devant plus serré au quart inférieur du tube au-dessus de la couche de globules dont il n'enserme qu'une petite partie. Avec un peu plus de calcium, le réticulum est à mailles plus serrées mais ce n'est qu'au tube suivant qu'on peut parler de véritable caillot fibrineux : là, les mailles ne sont plus perceptibles et un voile opaque occupe toute la hauteur du tube. Il est encore très fin et blanc. A mesure que la coagulation devient plus complète, on voit le coagulum devenir plus solide en même temps que les hématies englobées lui communiquent leur teinte rouge.

Nous n'avons pu reproduire ces fins détails par la photographie, mais le schéma ci-contre en donnera une idée.

On ne peut s'empêcher, en observant ces réticulums du début de la coagulation, de penser aux images observées par Hayem dans la cellule à rigole ; et, en fait, nous retrouverons très nettement quand nous aurons affaire à des sangs « phlegmasiques » les réticulums fibrineux n^{os} 1, 2 et 3 de son schéma, avec travées fibrineuses plus épaisses et plus serrées, avec englobement plus intense et plus précoce des hématies. Ce n'est que la traduction macroscopique de ce qu'avait montré le sang frais au microscope.

ROLE DES ÉLÉMENTS FIGURÉS. — INFLUENCE DES AGENTS EXTÉRIEURS

On peut se demander ce que donnerait ce procédé si l'on opérait indépendamment des éléments figurés du sang. Si l'on centrifuge énergiquement le sang immédiatement après la citration, on obtient un plasma citraté limpide, exempt de tous éléments rouges et blancs. Si l'on opère avec ce plasma, comme nous l'avons fait avec le sang total, on obtient dans nos tubes absolument les mêmes figures de coagulation. Ceci semble prouver que la présence des globules rouges et des globules blancs n'est pas nécessaire.

Mais les caillots blancs obtenus restent absolument irrétractiles. Le phénomène de la rétractilité nécessite donc la *présence* de certains éléments figurés et pas seulement leur produit de sécrétion. (Voir chapitre des Purpura).

L'influence des agents extérieurs se manifeste dans nos tubes comme sur le sang physiologique : en particulier, le froid la retarde et la chaleur l'accélère considérablement. Mais ces facteurs ne sont pas susceptibles

d'introduire de cause d'erreur, car le coefficient temps n'intervient pas dans l'appréciation des résultats : formées rapidement ou lentement, les images obtenues sont toujours les mêmes et la chaleur ne peut renforcer les coagulum, ni le froid les diminuer ; car, ils dépendent uniquement du « pouvoir coagulant », de l'ensemble de ces « forces coagulantes » que nous avons introduites dans nos tubes avec le sang.

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES

Des deux substances étrangères que nous incorporons au sang, la première, le citrate, agit comme « *stabilisante* », immobilisant le sang avec les qualités vitales qu'il possédait dans la veine; la seconde, le calcium, intervient comme substance « *catalytique* », déchaînant la réaction coagulante.

Le sang arrive dans les tubes avec l'ensemble de ses propriétés coagulantes. Activées au contact du calcium, elles sont à même de se manifester objectivement.

A chaque dose de calcium, c'est-à-dire à chaque stade de la coagulation fractionnée, l'intensité des phénomènes observés dépend de la qualité des substances coagulantes du sang envisagé.

À l'état normal, les divers sangs font preuve d'une constance remarquable : c'est toujours au même tube (pour la même quantité de calcium) que se montre le début de la coagulation : *le seuil*; et c'est pour la même quantité de calcium que les divers sangs normaux coagulent complètement; d'où, pour les sangs normaux :

Constance au seuil, constance du moment de coagulation complète, constance de l'intervalle séparant ces deux repères que nous fixerons bientôt numériquement.

A l'état pathologique, les divers sangs apporteront dans les tubes les différences de coagulabilité qu'ils avaient au moment où on les a surpris dans l'organisme.

Une dose de calcium qui suffit à faire débiter la coagulation (seuil) pour un sang normal, ne suffit pas pour un sang à coagulabilité diminuée. C'est donc dans un tube contenant plus de calcium (activant une plus grande quantité de substances coagulantes) que s'édifiera le premier coagulum : le « seuil de la coagulation a reculé ».

De même, il faudra plus de calcium pour arriver à la coagulation complète : l'écart entre le seuil et cette dernière a grandi.

Au contraire, supposons un sang à coagulabilité exagérée : une quantité de calcium plus petite que la dose normale utile suffira à mettre en jeu l'énergie coagulante nécessaire à l'obtention du premier caillot (la petite quantité de substances coagulantes déchainées est d'une force et d'une qualité suffisante pour l'édification de ce premier caillot).

Le seuil de la coagulation a « avancé » sur le seuil normal. De même la coagulation complète pourra se produire pour une dose de calcium plus petite : l'écart du seuil à la coagulation complète a diminué.

Les modifications du schéma de coagulation normale se ramènent à divers types :

1° *Si la coagulabilité est très diminuée*, les forces

coagulantes très altérées, le seuil « *recule* » : c'est-à-dire que le premier coagulum n'apparaît que pour un tube contenant plus de calcium. L'écart séparant le seuil de la coagulation complète peut augmenter.

Si la coagulabilité est très exagérée, le seuil, « *avance* » sur le seuil normal. De plus, l'écart séparant le seuil de la coagulation complète peut diminuer.

2° Si les modifications de la coagulabilité sont moins marquées, l'avance ou le recul du seuil seront moins sensibles.

3° Il est des sangs où le *seuil* de la coagulation est normal, mais où le stade de *coagulation complète est anormal*; soit qu'il avance : la coagulation totale apparaît trop rapidement; soit qu'il retarde : l'écart le séparant du seuil est trop grand, la coagulation totale est tardive.

Dans le premier cas, presque immédiatement après le seuil apparaissent des caillots complets, rouges, solides.

Dans le second, les tubes succédant au tube « seuil » ne contiennent que des coagulum grêles, blanchâtres, et il faut s'éloigner notablement pour arriver à un caillot complet, satisfaisant.

En général, la teinte rouge du caillot indique une coagulation hâtive et forte; la teinte blanche, une coagulation faible et retardée (car les hématies ont eu ou non le temps de gagner le fond avant l'édification du réticulum).

L'évolution des caillots dans nos tubes est la même que celle du caillot physiologique. La *rétractilité*, au bout de 12 à 15 heures, à température de 18°, s'y mani-

ferme normale ; elle réduit considérablement le diamètre du coagulum à un cylindre étroit (*a*). Elle peut être forte et transformer le coagulum en un cylindre filiforme arraché du fond du tube (*b*). Elle peut être faible (*c*). Elle peut être nulle (*d*).

Nous verrons plusieurs cas où un trouble de cette

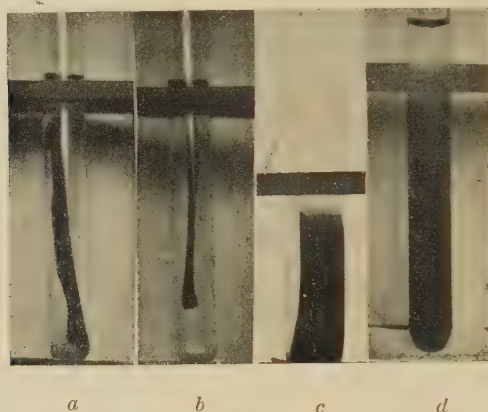


Fig. 11

propriété importante du caillot, n'a pas pu se voir dans le sang pur global par les procédés classiques, alors qu'il était manifeste dans nos tubes.

4° Enfin, accessoirement, on peut assister au phénomène de la fibrinolyse ; on sait, comme l'a montré Nolf, qu'elle est parallèle à l'intensité de la coagulation. Ce fait est vérifiable dans nos tubes : les caillots correspondant à des coagulabilités intenses se dissolvent beaucoup plus rapidement que ceux des coagulabilités faibles. Les tubes des premiers contiennent beaucoup plus de fibrinolysines que les derniers.

5° Nous avons remarqué aussi que l'hémolyse des globules

restés libres dans les tubes incoagulés ou à faibles caillots
était beaucoup plus rapide que celle des globules enserrés
dans un coagulum total ou fort. Il y a là une constatation
intéressante au point de vue des conditions de la résistance
globulaire (influence du calcium).

TECHNIQUE PRATIQUE. — INDICES DE COAGULABILITÉ

Il est nécessaire, pour la commodité et la rapidité des expériences, de ne pas multiplier le nombre des tubes. Nous connaissons ceux qui correspondent normalement au seuil et à la coagulation complète. 5 tubes suffiront pour établir une marge suffisante avant le seuil, entre le seuil et la coagulation complète et après celle-ci. Un 6^e tube sera le témoin sans calcium qui devra toujours rester incoagulé.

Voici quelle sera la disposition des tubes :

Tubes	1	2	3	4	5	6
Sang pur	0 c ³ 04	id.	id.	id.	id.	id.
Citrate de soude	0 gr. 0004	id.	id.	id.	id.	id.
Chlorure de calcium	0 gr.	0 gr. 0001	0 gr. 0002	0 gr. 0003	0 gr. 0004	0 gr. 0005
Eau chlorurée 7/1000	4 c ³	3 c ³ 8	3 c ³ 6	3 c ³ 7	3 c ³ 2	3 c ³
Résultats } Sang Normal	Témoin Coag. nulle	Coag. nulle	Seuil	Coag. partielle	Coag. complète	Coag. complète

Si, dans certaines circonstances, la nécessité apparaît d'élargir ces limites, rien ne sera plus facile, après cet essai préalable, que de multiplier les tubes.

Il est nécessaire pour la comparaison des résultats de chiffrer les tubes. Pour cela, nous avons pensé à dénommer chaque tube suivant le *rapport de la quantité de calcium à celle du citrate de soude contenu*.

Ces rapports identiques dans tous les essais sur les divers sangs, serviront de repères pour la comparaison des cas anormaux avec la coagulation physiologique.

Voici quels sont ces rapports :

Tubes	1	2	3	4	5	6
Rapports $\left\{ \begin{array}{l} \text{Citrate} \\ \text{Calcium} \end{array} \right.$		$\frac{0,0004}{0,0001}$	$\frac{0,0004}{0,0002}$	$\frac{0,0004}{0,0003}$	$\frac{0,0004}{0,0004}$	$\frac{0,0004}{0,0005}$
$\frac{=}{\text{Indice de coagulation}}$	Témoin	$\frac{=}{4}$	$\frac{=}{2}$	$\frac{=}{1,33}$	$\frac{=}{1}$	$\frac{=}{0,8}$
$\frac{=}{\text{Pour un sang normal}}$	Coag. nulle	Coag. nulle	Seuil. (S.)	Coag. partielle	Coag. complète (C. c.)	Coag. complète

Le rapport est d'autant plus élevé que la coagulabilité est plus forte. A ce titre, le rapport constitue donc un véritable *indice coagulométrique*.

Pour schématiser les résultats, nous indiquerons toujours les résultats de l'expérience par les tableaux de ce type :

Sang normal	0	4	2	1,33	1	0,8
			Sn		CC. n	
			S		CC	

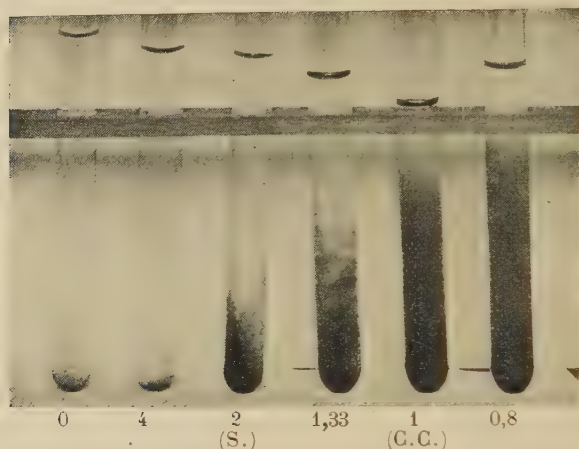


Fig. 12. — Photographie prise à la 12^e heure (avant la rétraction).

Coagulab. diminuée	0	4	2	1,33	1	0,8
			Sn		CC. n	
				S		C.C



Fig. 13.

Coagulab. augmentée	0	4	2	1,33	1	0,8
			Sn		CC. n	
		S		C.C		

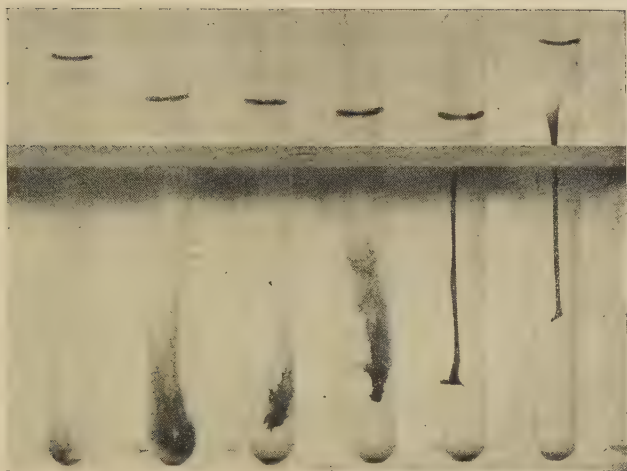


Fig. 14.

A propos de la constatation possible d'indice de coagulabilité élevée, nous tenons à faire remarquer qu'aucun des procédés usuels ne permettait d'affirmer l'exagération de la coagulabilité; Hayem déclare très nettement que « *le raccourcissement du temps de coagulation, in vitro, n'a rien de probant en faveur d'une exagération de la coagulabilité* ».

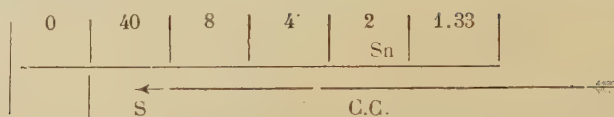
Dans certains cas exceptionnels, ces limites ne suffisent pas; on augmente le nombre de tubes en deçà et au delà. Par exemple, au lieu de :

Chl. de calcium : 0 — 0,0001 — 0,0002 — 0,0003 — 0,0004 — 0,0005.

les tubes pourront contenir dans les cas de coagulabilité très exagérée.

Chl. de calcium : 0 — 0,00001 — 0,00005 — 0,0001 — 0,00015 — 0,0002

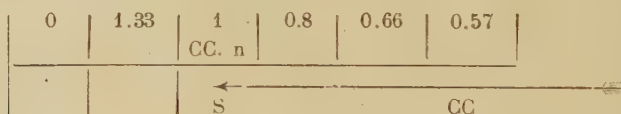
et les indices deviennent :



Dans les cas de coagulabilité très diminuée, les tubes pourront, au contraire, contenir plus de calcium.

Calcium : 0 — 0,0003 — 0,0004 — 0,0005 — 0,0006 — 0.0007 ,

et l'échelle des indices de coagulabilité :



Enfin, dans les cas que nous avons signalés où le seuil étant normal ou anormal, l'écart du seuil à la coagulation complète est anormal, les schémas deviennent, par exemple :

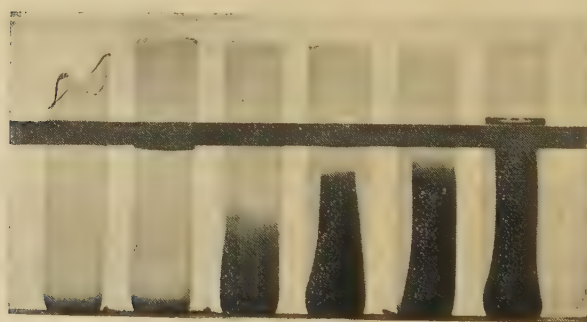
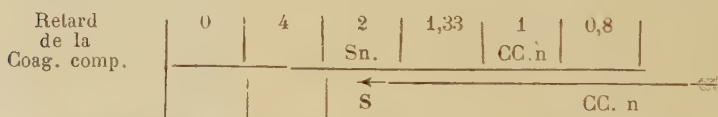


Fig. 15.

ou

Avance de la Coag. comp.	0	4	2 Sn.	1,33	1 CC. n	8,0
			S	C.C.		

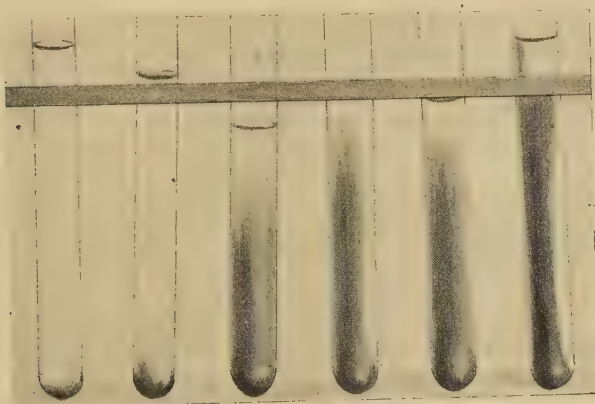


Fig. 16.

RÉSULTATS. — INTÉRÊT CLINIQUE

Cette méthode est beaucoup plus longue à exposer et à décrire qu'à pratiquer.

Elle ne nécessite pas d'appareils compliqués, mais des solutions bien titrées et fixes, des tubes à hémolyse, de petites éprouvettes et de longues pipettes bien graduées. Avec un peu d'habitude, on arrive très rapidement à effectuer la prise du sang dans la solution citratée, la préparation des tubes avec la solution calcique, la répartition du sang.

Les causes d'erreur peuvent provenir : d'une faute dans le titrage des solutions — faciles à éviter pour les techniciens qui les préparent ; — d'erreur dans la mesure de la prise de sang, rare grâce au procédé de correction que nous avons indiqué ; d'erreurs dans la répartition des doses de chlorure de calcium et de sang dans les tubes : la mesure de ces doses est très facilitée par la grande dilution et les longues pipettes (1).

(1) Une fois le sang citraté et dilué, il est inutile de se hâter. La solution s'altère peu à froid. Nous avons pu recommencer des expériences avec des sangs dilués, citratés, conservés 24 heures au froid, sans voir varier les résultats.

Les tubes doivent être soigneusement nettoyés et passés au rouge sombre à la flamme.

Au surplus, chaque essai de mesure de la coagulabilité d'un sang inconnu doit comporter celle d'un sang témoin connu, un sang normal dont la coagulabilité n'est pas exposée à des variations. Avec ces précautions, la méthode présente une très grande constance dans les résultats : elle donne une sécurité que n'offrent pas les autres procédés que nous avons pu étudier simultanément, en particulier, la mesure de la vitesse de coagulation de sang pur. (Nous avons vu quelles variations cette dernière présentait même dans les cas normaux). Enfin, la méthode est sensible, et grâce à elle, nous avons pu apprécier des différences de coagulabilité nettes dans des sangs où les procédés actuels ne permettaient pas d'en révéler.

Nous avons montré au début de ce travail que, à part les très grands vices de la coagulation, les techniques usuelles étaient généralement en défaut dans la plupart des maladies — par insensibilité ou par inconstance.

Dans le cas supposé d'augmentation du pouvoir coagulant d'un sang, le seul critérium qu'on possédait était la mesure de sa vitesse de coagulation (le facteur le plus inconstant, comme nous l'avons vu). En somme, jamais on n'a pu prouver l'hypercoagulabilité d'un sang. Or, rien n'est plus frappant que certaines séries de nos tubes, par la précocité d'apparition du seuil, la force et l'importance des coagulum successifs permettant d'affirmer par comparaison avec un sang normal, un

indice de coagulabilité très élevé (4 ou plus). En général, l'hypercoagulabilité s'accompagne d'hyper-rétractilité.

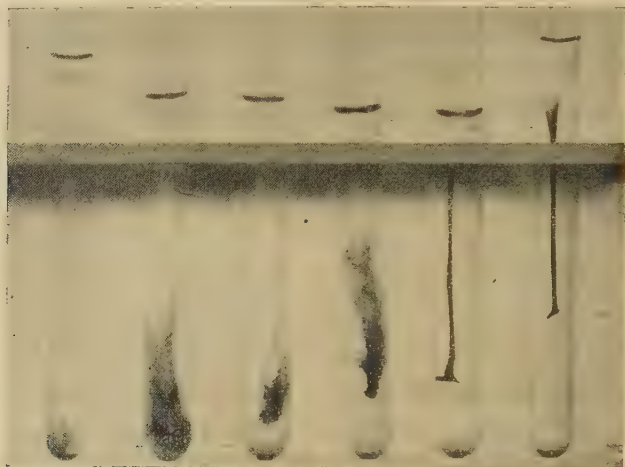


Fig. 17. — Exemple d'hypercoagulabilité avec hyper-rétractilité.



Fig. 18. — Exemple de coagulabilité normale avec irrétractilité.

Même netteté pour les sangs à *coagulabilité diminuée* :

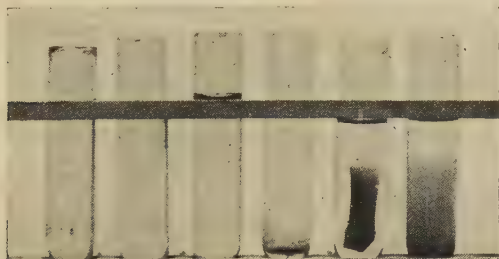


Fig. 19.

Voici, par exemple, un sang qui, dans le procédé classique de l'éprouvette, a coagulé en 7 minutes. La rétraction est un peu faible. Rien ne permettait de conclure à un trouble quelconque de la coagulabilité, si dans nos tubes ne s'était montré nettement un indice faible au seuil (1,33) avec rétractilité insuffisante.



Fig. 20.

Voici encore un exemple d'incertitude de la technique classique tranchée par notre méthode. Ce sang, dans

un gros tube, reste complètement irrétractile. Dans un petit, la rétraction était ébauchée. On n'aurait pu rien conclure, si dans notre tube, la rétraction ne s'était montrée parfaite (les hémato blastes étaient normaux).

LES INDICES DE COAGULABILITÉ A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE

Chez l'adulte sain, les indices sont ceux que nous avons indiqués :

2 au seuil ;

1 à la coagulation complète.

Presque constamment, nous avons trouvé chez les *enfants normaux*, au-dessous de 10 ans, une coagulabilité plus forte que celle de l'adulte :

4 au seuil.

1,33 à la coagulation complète.

Chez les vieillards, la coagulabilité nous a fourni les mêmes chiffres que chez l'adulte.

La coagulabilité chez les *femmes enceintes* sera l'objet d'un chapitre spécial.

LES ORIGINES VISCÉRALES DE LA COAGULABILITÉ ET DE L'INCOAGULABILITÉ SANGUINE. — MÉCANISME RÉGULATEUR.

La méthode que nous venons de décrire nous permet d'apprécier et de mesurer les qualités humorales dont l'ensemble constitue la coagulabilité.

Elle ne nous permet pas d'analyser les diverses substances entrant en jeu dans les phénomènes de fluidité et de coagulation, mais notre seul but était d'arriver à apprécier la valeur coagulante d'un sang donné en clinique, et non pas d'analyser les facteurs coagulants et anticoagulants de l'équilibre sanguin.

La recherche de ces facteurs et de leur origine est au surplus, singulièrement difficile. .

L'élaboration de substances coagulantes, d'abord prouvée pour le foie (Doyon et ses élèves, Nolf) et les leucocytes, n'a pas tardé à s'étendre à presque tous les organes; les extraits de la plupart des tissus se sont montrés favorisant de la coagulation *in vitro*, et au plus haut point, *in vivo* (« coagulines ») (Foa et Pellacani, 1883).

Mais en même temps le rôle du foie comme produc-

teur d'une substance anticoagulante devint évident (Doyon, Gley, Delezenne, etc.), et on ne tarda pas à s'apercevoir que, de la plupart des viscères, on peut aussi extraire une substance anticoagulante.

Si bien, résumant l'état actuel de la question, Doyon peut dire (1) :

« Il est possible de déceler dans divers organes (*rate, pancréas, ganglions lymphatiques, intestin grêle, rein, testicule, cerveau, poumon*), une substance *anticoagulante*, probablement identique à l'antithrombine qui passe *du foie* dans le sang sous l'influence de la peptone.

« Cette substance est masquée dans les organes par une ou *plusieurs substances qui activent énergiquement la coagulation du sang in vitro* ».

Ainsi, au plus haut point, la coagulabilité apparaît comme une qualité pluriglandulaire. On peut admettre schématiquement que *chacun des tissus de l'organisme est à la fois producteur de la ou des substances coagulantes et de la ou des substances anticoagulantes*.

La résultante de ces forces de sens contraire, *c'est la coagulabilité*.

A l'état normal, l'équilibre entre les substances coagulantes et anticoagulantes est établi par un *mécanisme régulateur*. Ce dernier maintient un certain rapport entre des forces opposées. Il en résulte la stabilité fluide du sang qui possède alors une coagulabilité normale. Nous avons pu fixer ses repères, — *Indice 2* au seuil, — *Indice 1* à la coagulation complète.

(1) Soc. de Biologie de 1912.

L'état pathologique résulte du trouble de ce mécanisme régulateur : la coagulabilité est viciée par l'excès d'une des forces contraires. (On peut supposer que la sécrétion de certains viscères s'exagère aux dépens des autres, ou devient anormale quant à sa qualité.)

Avant d'entrer dans le détail des résultats que nous avons obtenus en clinique, nous voudrions montrer qu'il est très facile de saisir sur le fait l'altération du mécanisme régulateur des forces coagulantes et anticoagulantes, et les *oscillations de la coagulabilité sanguine* qu'elle entraîne.

Pour cela, il suffit d'étudier la coagulabilité dans deux circonstances :

1° *Après des hémorragies graves.*

2° *Après introduction de substances étrangères (antigènes) dans le sang circulant.*

VARIATION DE LA COAGULABILITÉ APRÈS HÉMORRAGIES TRAUMATIQUES

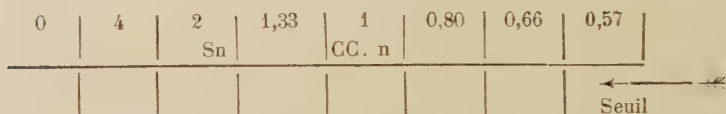
Chez un sujet dont la coagulabilité est normale, une cause extérieure intervient pour soustraire une certaine quantité de la masse sanguine. Si la coagulabilité varie, on suivra sa variation à l'état pur, sans intervention de substances étrangères à l'organisme.

Il nous a été donné d'être placés dans ces circonstances pour deux hémorragies très graves chez des sujets normaux.

Mme M..., 53 ans, m'est amenée saignée à blanc par une hémorragie, durant sans interruption depuis 36 heures. Elle vient d'être *opérée d'un polype nasal*, et depuis l'opération, le sang n'a cessé de couler. Elle a déjà subi diverses opérations, dont l'une abdominale grave sans complications. Aucun passé hémorragique. Rien qui puisse faire penser à l'hémophilie dans sa famille. Sa santé était parfaite la veille de l'opération.

L'examen du sang est pratiqué immédiatement. Pur, le sang pris à la veine, coagule assez lentement en 13 minutes 1/2. Il se rétracte normalement. Le temps de saignement est exagéré (7 minutes). Mais par notre procédé, l'indice de

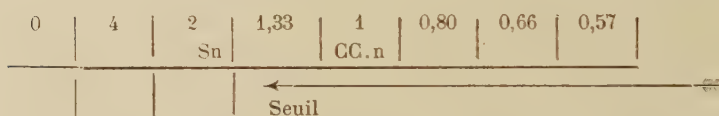
coagulabilité au seuil se montre extrêmement faible et nous n'avons pu déterminer à ce moment l'indice de coagulabilité complète.



L'hémorragie s'arrête spontanément peu après, sans aucun traitement. L'examen du sang pratiqué 24 heures après le précédent nous montre :

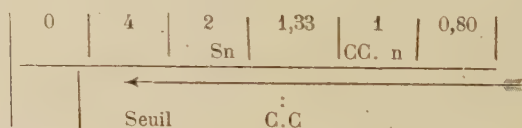
Le sang pur coagulant à l'éprouvette en 12 minutes.

L'indice de coagulabilité :



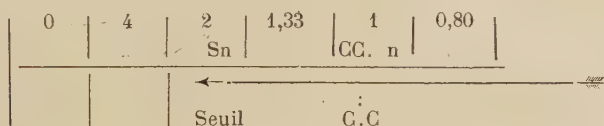
Le seuil est revenu presque à la normale ; mais on remarque que nous ne sommes pas encore arrivés à déterminer la coagulation complète. Les coagulum de nos tubes sont faibles et partiels. Un point curieux est leur extrême rétractilité (rétractilité exagérée).

Par contre, le lendemain nous observons :



c'est-à-dire un seuil avancé, une coagulation complète à l'indice 1,33 au lieu de l'indice 1 normal, avec une rétractilité de caillots toujours extrêmement vive. En somme, coagulabilité nettement exagérée.

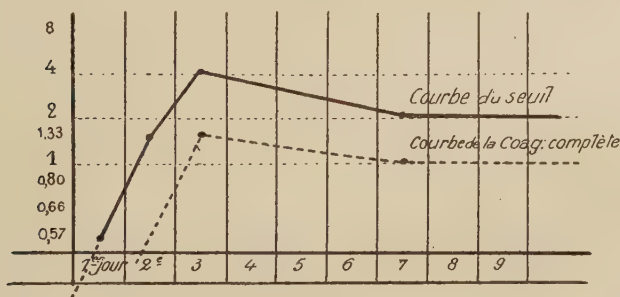
Revue 4 jours après (l'hémorragie ne s'est pas reproduite), les indices de coagulabilité sont parfaitement normaux :



et pratiqué plusieurs fois depuis, l'examen de la coagulabilité a donné les mêmes chiffres normaux.

Ainsi, chez cette malade nous constatons que la soustraction brusque et traumatique d'une grosse masse sanguine, amène dans les premières heures qui suivent l'hémorragie une altération profonde de la coagulabilité, comme si les organes producteurs des substances coagulantes, surpris, n'avaient pas eu le temps de suffire à la demande de l'organisme. Puis ils réagissent et leur réponse dépasse le but, comme s'ils déversaient leur produit d'une façon exagérée. Puis tout rentre dans l'ordre.

Si nous reportons les indices obtenus sur une courbe, nous obtenons le schéma suivant :



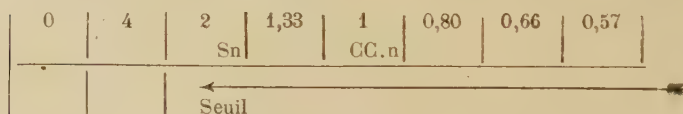
Courbe A.

On remarque que le retour à la normale de l'indice de coagulation complète n'a pas été aussi rapide que le retour du seuil. Il semble que dans les premières heures les substances coagulantes, quoique hypersecrétées, ne sont pas d'aussi bonne qualité qu'à l'état normal. Mais, dès ces premières heures, la rétractilité des caillots était très exagérée.

Un deuxième cas semblable nous permet d'observer des faits analogues :

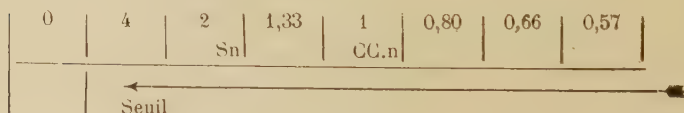
M. S..., 40 ans, en pleine santé sans aucun antécédent hémorragique ni d'aucune sorte, subit du fait d'une *rupture de varice* une hémorragie que l'entourage dit énorme : un litre et demi de sang (?). En tout cas, quand je l'examine, il est littéralement exsangue. La jambe comprimée ne saigne plus depuis la veille au soir. Mon premier examen de sang est donc pratiqué 15 heures environ après la fin de l'hémorragie.

Il me donne :



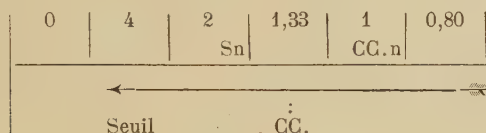
Le seuil est à la normale, mais les coagulum partiels et partout faibles et insuffisants. Là encore, je ne détermine pas, malgré l'addition de tubes supplémentaires, l'indice de coagulation complète. Enfin, fait remarquable, ces caillots incomplets, fragmentaires se sont formés avec une rapidité [très anormale en quelques heures et ils présentent une rétractilité exagérée.

30 heures après, nouvel examen :



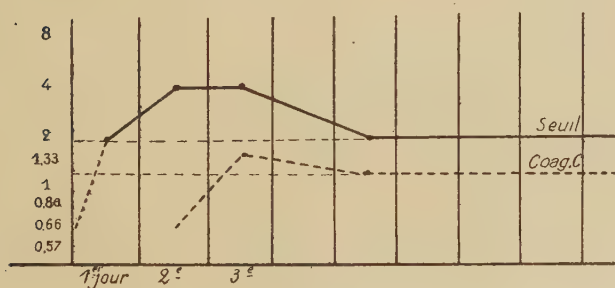
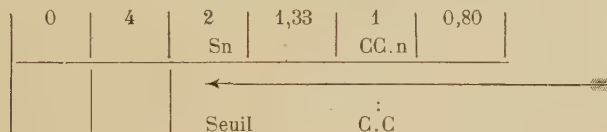
Le seuil a avancé, mais les caillots sont encore insuffisants et partiels, ne permettant pas encore la coagulation complète. Ils sont tous vivement rétractiles.

Le lendemain :



Les caillots sont devenus forts et complets et l'ensemble indique une coagulabilité nettement exagérée.

Deux jours après, on observe le schéma suivant :



Courbe B.

Dans ce cas, nous ne sommes pas arrivés assez tôt pour saisir le stade de coagulabilité très diminuée. Mais nous avons perçu dans les trois jours qui ont suivi l'hémorragie, l'hypercoagulabilité réactionnelle d'abord un peu ataxique, les substances coagulantes secrétées en excès semblant anormales, puis un excès de substances coagulantes anormales, et enfin le seuil.

Nous croyons pouvoir dégager de ces faits le point suivant :

Après une hémorragie importante (sans affection organique), il se produit d'abord dans les premières heures une diminution forte de la coagulabilité, puis une réaction hypercoagulante (secrétion d'un excès de substances coagulantes d'abord anormale, puis normale); enfin, tout rentre dans l'ordre.

En ce qui concerne la diminution de la coagulabilité produite par une hémorragie grave, le fait semble avoir été vu cliniquement : des chirurgiens ont signalé la « tendance hémophile » des sujets ayant subi une forte déperdition sanguine, et la possibilité pour des hémorragies ultérieures, de devenir profuses.

*
* *

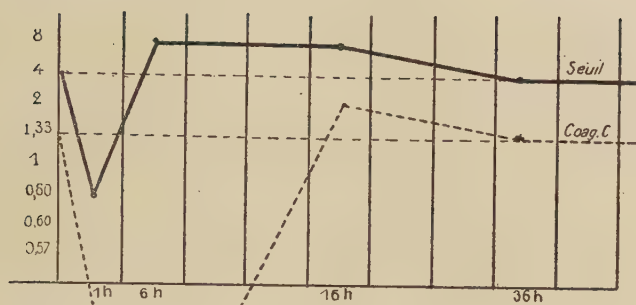
Les faits étaient faciles à rechercher expérimentalement; et, chez le lapin comme chez le chien, en pratiquant d'un seul coup une brusque et abondante saignée, puis en faisant en série des examens de sang, nous avons pu généralement reproduire le même schéma.

Voici le tableau d'une expérience :

Chien, 7 kilogrammes. Saignée de 800 grammes.

Avant la saignée : Seuil 4. Coagulation complète : 1,33.
(Les indices du chien sont quelquefois plus élevés que chez l'homme).

1 heure après	Seuil	0,8	Coag. C	—
6 —	—	8	—	—
18 —	—	8	—	2
36 —	—	4	—	1,33

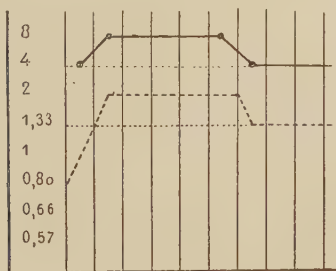


Courbe C.

Mais un fait des plus intéressants est que, si *quelques jours* après, chez les mêmes animaux, on pratique une nouvelle saignée importante, la *période d'hypercoagulabilité* au lieu d'être très éphémère se prolonge plusieurs jours, et même quelquefois plus d'une semaine.

Chien, 7 kilogrammes, ayant subi 6 jours avant une saignée de 800 grammes. On pratique une nouvelle saignée de 600 grammes.

6 heures après	Seuil	4	Coag. C	»
24 —	—	8	—	2
2 jours après	—	8	—	2
3 —	—	8	—	2
5 —	—	8	—	2
6 —	—	4	—	1,33



Courbe D.

Si on pratique ainsi des séries de saignées, on obtient des animaux dont l'hypercoagulabilité se maintient fort longtemps. (Nous devons d'ailleurs ajouter que nous n'avons pas observé d'accidents thrombosiques chez ces sujets).

Des faits analogues avaient été déjà observés d'une autre manière :

Arloing (1) constate qu'après des prises de sang en série, à la jugulaire du cheval, les dernières prises coagulent beaucoup plus vite.

Arthus (*Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1902), dit que « la vitesse de coagulation du sang des prises successives augmente rapidement et d'autant plus que la quantité de sang extraite est plus grande. L'accélération de la coagulation du sang produit par une hémorragie se maintient pendant longtemps (au moins 2 semaines). La coagulation se fait plus rapidement, même au début de l'hémorragie, chez les chiens qui ont subi une hémorragie quelques jours auparavant, que chez les chiens neufs... ».

(1) *Soc. de Biologie*, 1901, p. 675.

TROUBLES DE LA COAGULABILITÉ APRÈS INTRODUCTION DE SUBSTANCES ÉTRANGÈRES DANS L'ORGANISME. — LE SANG DE PEPTONE

Il est un autre procédé expérimental permettant d'obtenir des variations intenses de la coagulabilité. C'est l'introduction rapide de certaines substances dans la circulation.

Schmidt-Mullheim montra, dès 1880, que l'injection intraveineuse de *propeptone* au chien provoque une incoagulabilité complète, mais temporaire.

Depuis, il a été prouvé que l'injection agit en excitant d'une façon intense la production de l'antithrombine par le foie (Gley et Pachon, Delezenne, Doyon, etc.); il est d'autres façons de provoquer l'incoagulabilité : (réinjection d'un antigène provoquant le choc anaphylactique, hirudine, venin de cobra, etc.). Mais toutes n'agissent pas comme la peptone : elles peuvent provoquer l'incoagulabilité sans augmenter la quantité d'antithrombine, mais en neutralisant certaines substances du plasma, kinase, par exemple (Morawitz).

Nous ne prenons l'incoagulabilité propeptonique que

comme type d'un trouble extrême de la coagulabilité par altération des sécrétions organiques sans entrer dans les discussions du mode d'action de la peptone.

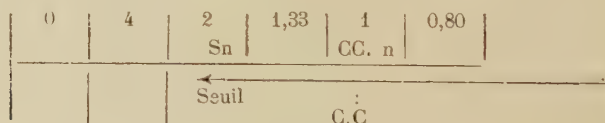
L'expérience est des plus faciles à réaliser; on prépare une solution de peptone de Witte (Merck) à 0,30 centigrammes par centimètre cube. On injecte au chien 1 centimètre cube par kilogramme. L'injection est poussée rapidement dans la veine, puis, laissant l'aiguille en place, on recueille le sang qui s'en écoule rapidement. L'effet est instantané; ce sang recueilli immédiatement après l'injection reste fluide 12, 24 et même 48 heures. Il sédimente comme le sang des hémophiles. Pendant quelques heures, l'animal peut présenter des hémorragies spontanées ou provoquées sans tendance à l'arrêt. Puis, au bout de peu d'heures, le syndrome hémorragique provoqué disparaît et le sang recueilli coagule dans l'éprouvette en un temps normal.

Or, voici ce qu'avec notre technique nous avons pu constater :

Chien, 10 kilogrammes. Sang examiné avant l'injection.

Pur, coagule en 7 minutes.

Indices dans ce cas analogues à ceux de l'homme.

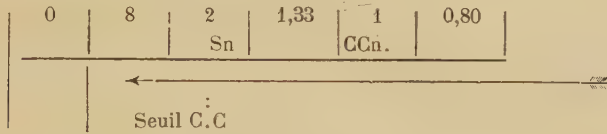


Injection de 10 cm³ de solution de peptone, soit 3 grammes : sang recueilli immédiatement après, — pur, reste fluide indéfiniment.

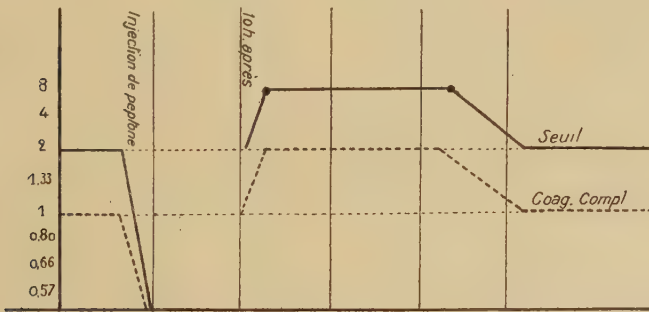
Il est impossible de trouver le seuil de la coagulation; l'ad-

dition de calcium même en excès ne provoque pas de coagulum.

10 heures après, le sang coagule en 9 minutes. Il se rétracte parfaitement et donne un caillot et un sérum d'aspect normal. Mais l'indice de coagulabilité est devenu :



C'est-à-dire que la coagulabilité est très augmentée. Elle reste ainsi augmentée 2 ou 3 jours, puis revient à la normale. La courbe des oscillations de coagulabilité peut être ainsi représentée :



Courbe E.

L'injection ultérieure de propeptone chez le même animal ne donne plus lieu aux mêmes oscillations. En effet, l'incoagulabilité ne se produit plus. La première injection intraveineuse immunise l'animal contre les suivantes.

Nous n'avons pu pratiquer les mêmes recherches sur des animaux en état de choc anaphylactique. Mais l'incoagulabilité passagère de ce dernier ressemble singu-

lièrement à la précédente ; et nous pensons que nous obtiendrions les mêmes résultats.

Déductions. — Il est impossible de n'être pas frappé de la similitude des courbes de coagulabilité obtenues par l'injection de peptone et par les hémorragies graves. Nous nous garderons pourtant bien de conclure à la similitude des processus.

Dans le premier, on a introduit un toxique puissant. Dans le second, aucune substance étrangère n'a été introduite. Le trouble de la coagulabilité est pour ainsi dire spontané, et il est infiniment probable que les causes viscérales de diminution de la coagulabilité ne sont pas les mêmes que pour le sang de peptone.

Dans les maladies que nous allons étudier, les causes d'altération de la coagulabilité ne sont pas encore connues, — elles sont probablement complexes, — résultant du jeu de sécrétion de plusieurs organes, peut-être de tous. Toute pathogénie de ces troubles est encore prématurée. Les uns sont peut-être du type de troubles post-hémorragiques, sans intervention de toxique, uniquement par altération du mécanisme régulateur de la coagulabilité. D'autres sont probablement du type propeptonique avec intervention prédominante d'un viscère (foie, par exemple).

D'autres sont dus à la mise en jeu d'altérations organiques complexes comme cela peut se voir dans les grandes infections.

Aussi ne pourrions-nous classer les maladies étudiées au point de vue du trouble sanguin suivant une patho-

génie certaine. Mais, procédant du simple au complexe, nous étudierons :

- 1° Les troubles provoqués par des hémorragies successives.
- 2° Les troubles produits par une altération viscérale prédominante : Affections mono-viscérales (foie, rein).
- 3° Les troubles de la coagulabilité au cours des syndromes fébriles et infectieux : (Affections poly-viscérales).
- 4° Les syndromes sanguins à cause viscérale mal connue : Purpura. Hémophilie.
- 5° L'action de la thérapeutique sur la coagulabilité.

TROUBLES DE LA COAGULABILITÉ PRODUITS PAR DES HÉMORRAGIES SUCCESSIVES (SANS AFFECTION VIS- CÉRALE)

La constatation que nous avons faite chez l'homme d'une hypercoagulabilité éphémère post-hémorragique n'a pas qu'un intérêt théorique, surtout si on en rapproche l'hypercoagulabilité durable, observée chez l'animal après hémorragies répétées.

On peut se demander s'il n'y a pas une hypercoagulabilité durable ou permanente de même origine chez certains individus. Les hémorragies traumatiques n'entraînent qu'une exagération très momentanée de la coagulabilité.

Mais certaines lésions locales sont de nature à provoquer des hémorragies abondantes et fréquentes, chez des individus sains par ailleurs : par exemple les *fibromes utérins*.

La lésion fibromateuse entraîne un état de saignement parfois continu et véritablement abondant.

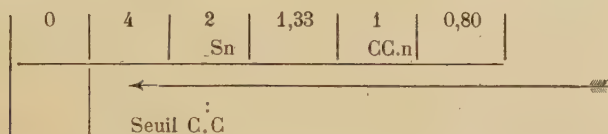
Il était intéressant de rechercher, par notre procédé l'indice de coagulabilité dans ces cas.

Voici quelques-uns de nos résultats :

Mme V... (Hôp. Broca), 43 ans.

Règles très prolongées depuis 5 ans. Depuis 8 mois, elle est constamment dans le sang. Pas d'anémie. Masse fibromateuse de volume moyen vérifiée par l'opération.

Sang coagule en 6 minutes. Rétraction très forte. Indices.

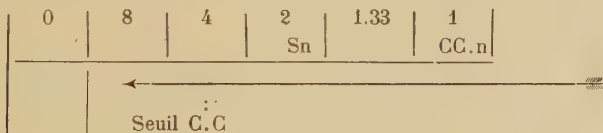


De plus, rétraction extrêmement forte dans tous les tubes.

Mme S... (Hôp. Broca), 50 ans.

Fibrome. Est continuellement dans le sang depuis 5 mois.

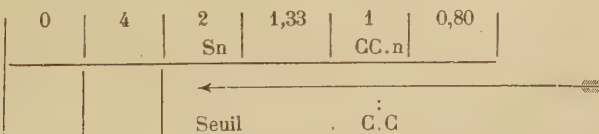
Sang coagule en 6 minutes. Rétraction très vive. Indices.



Même vivacité de la rétraction que précédemment.

Mme B... (Hôtel-Dieu), 38 ans.

Masse fibromateuse *sans hémorragie*, vérifiée par l'opération. Sang pur 7 minutes. Indices.



Ainsi ces fibromes, avec saignements abondants et répétés, présentaient une coagulabilité sanguine augmentée. D'autre part, des fibromes avérés n'entraînant pas d'hémorragie ont généralement présenté une coagulabilité normale.

Nous nous croyons en droit de conclure que ce n'est pas le fibrome lui-même (par les produits qu'il peut déverser dans l'organisme?) qui provoque l'hypercoagulabilité, mais bien les hémorragies qu'il occasionne.

Cette hypercoagulabilité est probablement de même ordre que celle que nous avons vue apparaître chez les chiens saignés en série.

Si nous avons insisté sur ces faits, c'est d'abord parce que nous ne croyons pas qu'on ait pu jusqu'ici démontrer et mesurer l'hypercoagulabilité dans des cas pathologiques.

Ensuite, parce que nous saisissons là une perturbation de la coagulabilité de pathogénie très simple.

Enfin, parce qu'au point de vue pratique, l'état du sang des femmes atteintes de fibromes, a attiré l'attention de tous les chirurgiens, par suite de la fréquence des accidents emboliques survenus chez ces malades. Certes, la thrombose veineuse peut s'expliquer par la compression locale créée par la tumeur. Mais cette explication n'est pas valable, quand on voit des *fibromes*, *petits*, *mobiles*, donner lieu à des thromboses veineuses ou à des embolies subites, *après l'opération*.

Nous n'avons pas assisté, chez les sujets où nous avons pu constater l'hypercoagulabilité, à de pareils accidents. Mais il serait intéressant de rechercher si les accidents précités surviennent surtout quand l'évolution du fibrome a été marquée par une longue période de saignement.

Enfin, au chapitre de la thérapeutique, nous verrons si nous disposons d'agents susceptibles de lutter contre

le vice sanguin; il y aurait là une méthode de prophylaxie préopératoire à appliquer, comme cela a déjà été proposé, en France (1) et à l'étranger.

(Certains chirurgiens allemands ne pratiquent pas d'opérations abdominales, sans s'être assurés de l'état de coagulabilité du sang, — d'ailleurs, par un procédé insuffisant, basé seulement sur l'étude du « *temps* » de coagulation) (2).

(1) CHANTEMESSE. *Bulletin Médical*, 1909.

(2) Katzenkin-Fuld. Société berlinoise de Chirurgie, juillet 1912.

AFFECTION DU FOIE. — LA COAGULABILITÉ CHEZ LES HÉPATIQUES

Le rôle du foie dans le mécanisme régulateur de la coagulabilité est le premier qui ait frappé les cliniciens, (fréquence des états hémorragiques dans les maladies du foie), et les expérimentateurs (Doyon et ses élèves, Apert, Grenet, Nolf).

Ce chapitre pourrait être en tête de toute notre étude clinique, car il n'est pas d'états hémorragiques où le rôle du foie n'ait été ou ne puisse être invoqué.

Avant d'entrer dans les discussions pathogéniques, voyons les résultats que nous a donnés l'étude de la coagulabilité chez les divers hépatiques que nous avons examinés.

1° Chez un certain nombre d'hépatiques (cirrhoses avec bon état général, lithiasé biliaire non compliquée, ictères infectieux légers), nous avons trouvé *les indices de coagulabilité normaux* : 2 au seuil, — 1 à la coagulation complète. Elle peut même être augmentée comme nous l'avons vu dans un cas de cirrhose hypertrophique avec bon état général (4 Seuil —, 1,33 C. complète).

2° Dans les cirrhoses, à la période de déficit de l'état général, dans le foie cardiaque, dans les ictères lithiasiques prolongés, avec ou sans fièvre, dans les ictères infectieux prolongés, nous avons toujours trouvé *une diminution nette de la coagulabilité globale* (1,33 ou 1 au seuil, — 0,80 ou 0,66 à la coagulation complète).

3° A la période de cachexie terminale des cirrhoses, dans les ictères graves, nous avons trouvé généralement une *coagulabilité extrêmement diminuée* (0,80, 0,66 ou 0, 57 au seuil).

Notons que dans les catégories 2° et 3°, nous avons rarement noté un retard appréciable de la coagulabilité *in vitro*. Ces derniers cas se sont ou non accompagnés d'hémorragies, et les observations de plusieurs d'entre eux sont intéressantes :

Cirrhoses avec hémorragies.

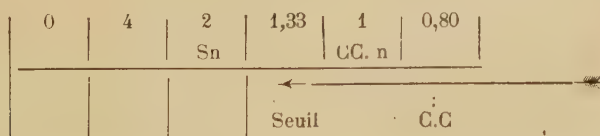
M. S..., 43 ans. Entré pour épistaxis incoercible.

Ne cesse que par application locale de chlorure de calcium concentré.

A l'examen : alcoolisme invétéré, foie petit, rate grosse.

Sang pur, coagule en 10 minutes. Rétraction normale.

Indices.



Plusieurs jours après l'arrêt de l'hémorragie, la coagulabilité est restée au même taux.

G..., 56 ans. Entré pour anorexie, faiblesse et vomissement de sang.

Examen : foie petit, rate grosse, purpura aux membres inférieurs, nœvi disséminés.

Sang pur, coagule en 11 minutes, se rétracte mal. Purpura provoqué net à l'avant-bras (signe du lacet). Indices :

0	4	2	1,33	1	0,80
		Sn		CC. n	
				Seuil	

Le vomissement de sang ne se reproduit pas. Le malade sort au bout d'un mois en assez bon état.

Il rentre un mois après, amaigri avec un peu d'ascite.

La coagulabilité est toujours aussi basse.

R..., 44 ans. Entre pour brusque hématemèse survenue en pleine santé apparente et sans aucun trouble dyspeptique.

Le foie est normal, la rate non perceptible. Sang pur, coagule en 8 minutes, rétractile. Indices :

0	4	2	1,33	1	0,80
		Sn		CC. n	
				Seuil	

L'abaissement énorme de l'indice, joint au fait que le malade est un grand buveur, fait incliner vers le diagnostic d'altération hépatique. Le malade sort en bon état apparent; mais 15 jours après, il rentre avec du subictère, du purpura disséminé, et un peu de fièvre.

Le sang montre le même abaissement des indices de coagulabilité, mais de plus les caillots sont irrétractiles.

Signe du lacet (purpura provoqué des plus nets).

Cirrhose sans hémorragie. Période terminale.

J..., 49 ans. Entre pour ascite volumineuse. A déjà été ponctionné à 4 reprises. Maigreux, anorexie. Etat d'anémie intense.

Sang pur, coagule en 18 minutes, rétractile. Indices :

0	4	2	1,33	1	0,80	0,66
		Sn		CC.n		
				←		
				Seuil		

Hépatite avec ictère.

N..., 38 ans. Entre pour ictère durant depuis 3 semaines. Température 38°5. Foie gros, douloureux. Rate grosse. L'état fébrile et le subictère persistent sans rémission. Le séro-diagnostic et l'hémoculture sont négatifs. Selles non décolorées. Pigments biliaires dans les urines.

Purpura, signe du lacet très net.

Sang pur, coagule en 9 minutes, irrétractile. Indices :

0	4	2	1,33	1	0,80	0,66
		Sn		CC.n		
				←		
				Seuil		

ICTÈRES GRAVES

C'est là que nous avons observé les plus forts abaissements des indices, *qu'il y ait ou non dans le syndrome des hémorragies.*

P..., 52 ans. Entre avec subictère. Température normale. Urines albumineuses. Pas de pigments biliaires vrais. Délire. Pouls petit.

Sang pur. Coagule en 13 minutes. Rétractile. Indices :

0	4	2 Sn	1,33	1 CC.n	0,80	0,66	0,57
							← Seuil

Meurt 48 heures après.

On trouve un foie petit, non scléreux, mou, dégénéré.

Sang complètement fluide et poisseux dans le cœur et dans les vaisseaux. Pas un seul caillot.

R..., 54 ans. Cuisinier.

Entre avec subictère, ascite et œdèmes durant depuis 2 mois. L'ascite et les œdèmes sont apparus brusquement. Auparavant, bonne santé générale. Alcoolisme.

Examen : foie petit, rate perceptible, purpura disséminé.

Température normale. Urines albumineuses. Réaction de Gmelin.

Sang pur. Coagule en 16 minutes. Rétraction parfaite. Indices :

0	2	1,33	1	0,80	0,66	0,57
	Sn		CC.n			
					←	
					Seuil	

L'abondance de l'ascite et des œdèmes nous oblige à pratiquer une paracentèse (12 litres de liquide séreux. Un écoulement *séreux* persiste quelques heures par l'orifice de la ponction).

Le lendemain, la température monte à 38°, le pouls faiblit. Délire.

Le surlendemain, la température descend à 36°5, l'ictère augmente, le malade tombe dans le coma. *Par l'orifice de la plaie de ponction apparaît un suintement sanguin abondant* (qui ne s'arrête pas par tamponnement avec du sérum de cheval).

Mort le soir.

Autopsie : L'orifice du point de ponction est entouré d'une vaste nappe ecchymotique.

La dissection de la région montre une infiltration sanguine étendue des parois abdominales sans caillot. *On ne trouve pas de vaisseau lésé*. Un peu de sang liquide dans l'abdomen. (Ces faits font repousser l'idée d'une lésion d'un vaisseau au cours de la ponction : d'ailleurs, après un suintement séreux de quelques heures, la plaie avait paru se fermer et le sang n'est apparu que 2 jours après la ponction, en même temps qu'augmentait l'ictère et que le malade tombait dans le coma. Il s'agit donc bien d'hémorragie par vice de la coagulabilité).

Foie clouté typique. Gros adénome. Rate grosse. Péricapnite. Epiploon rétracté. Péritoine épaissi. Pas de tuberculose.

De ces observations, nous pouvons tirer quelques conclusions :

1^o L'altération de la coagulabilité a été généralement surtout nette par la recherche des indices. La recherche classique du retard du temps de coagulation *in vitro* a été très souvent en défaut. (Néanmoins, on trouve dans la littérature plusieurs observations avec de très grands retards).

2^o Nous n'avons pas seulement observé ces faits chez les hépatiques à la période terminale, mais encore dans certains cas de troubles hépatiques au début. Nous croyons pouvoir conclure que *cet abaissement des indices de la coagulabilité est à ranger parmi les signes de l'insuffisance hépatique.*

Sa recherche nous a permis de donner leur véritable signification à des hémorragies mono-symptomatiques (hématémèses, épistaxis survenues en parfaite santé apparente) au cours de lésions hépatiques latentes.

3^o Le rôle de *l'ictère* dans la production de l'incoagulabilité ne nous semble pas devoir être invoqué. Dans plusieurs cas d'ictère catarrhal ou lithiasique, nous avons trouvé les indices normaux : $S = 2$; $CC = 1$.

Plusieurs auteurs avaient déjà rejeté l'hypothèse d'un rôle direct des produits biliaires dans les troubles de la coagulation (Morawitz et Bierich).

4^o Alors que l'abaissement des indices de la coagulabilité était considérable, nous avons souvent vu la rétraction du caillot être parfaite. Nous retrouverons cette dissociation dans plusieurs des états pathologiques que nous aurons à étudier.

5° Après hémorragie intense chez les hépatiques, le « trouble de la coagulabilité » ne se répare pas, comme nous l'avons vu se faire chez les sujets normaux.

6° Nous avons observé un abaissement extrêmement marqué des indices de coagulabilité chez des cirrhotiques albuminuriques avec gros œdèmes, ascite à répétition, cachexie séreuse. Ces malades avaient ou non des hémorragies. Il nous paraît intéressant de les rapprocher des néphritiques œdémateux avec trouble de la coagulabilité que nous étudierons au chapitre suivant.

Deux questions pathogéniques se posent à propos de ce vice de coagulabilité des hépatiques.

I. — La question des hémorragies chez les hépatiques. — Elle n'est pas nouvelle, et de tout temps, leur rapport avec l'altération du foie a été notée. On voit des séries nombreuses de cirrhotiques présenter des hémorragies graves (Gouget) (1). La production de purpura et d'hémorragies après lésions expérimentales du foie est facile (Apert, Grenet).

Il est évidemment impossible d'attribuer au seul trouble humoral les flux sanguins. Plusieurs de nos hépatiques, à coagulabilité très diminuée, n'ont jamais présenté d'hémorragies. Les ruptures de varices œsophagiennes ou intestinales, les nœvi, les varicosités cutanées témoignent du rôle de l'hypertension veineuse et des altérations vasculaires. Pourtant, nous croyons que le vice coagulant a un rôle primordial. D'abord,

(1) GOUGET. *Leçons de clinique médicale*, 1909.

parce qu'il est des maladies locales avec hypertension veineuse et altération vasculaire intense sans que jamais ne se produisent d'hémorragies. Ensuite, parce qu'à l'autopsie d'hépatiques morts d'hémorragies diverses hématoméses, hématuries, etc... il est fréquent de rencontrer des suffusions sanguines diffuses (estomac) sans altération vasculaire nette. Nous rappellerons le cas de notre ascitique chez qui la plaie de paracentèse se mit à saigner abondamment 2 jours après la ponction en même temps que s'installait l'ictère grave (1).

II. — Sur la pathogénie du trouble de la coagulabilité, nous serons plus brefs. Le foie, producteur de fibrinogènes et probablement d'autres substances coagulantes, est aussi le grand producteur d'antithrombine et de substances anticoagulantes.

Les lésions hépatiques agissent-elles en inhibant l'élaboration des substances coagulantes ou en excitant celle des anticoagulantes? C'est le problème qui se pose actuellement pour tous les organes. Les expériences faites à ce sujet sont difficiles et contradictoires.

Peut-être toutes les lésions hépatiques n'ont-elles pas un mode d'action identique, et l'avenir permettra sans doute des dissociations utiles au point de vue thérapeutique.

(1) Voir GOUGET et PIERRET. Le rôle de l'insuffisance hépatique dans l'hématémèse des cirrhoses. *Presse méd.*, 13 décembre 1913.

LA COAGULABILITÉ CHEZ LES RÉNAUX

Voici globalement les résultats que nous avons obtenus dans les néphrites :

1° Pendant la période d'état, de « compensation » de la lésion, où le trouble viscéral ne se traduit que par des modifications urinaires ou de l'hypertension, la coagulation est normale (2 au seuil, 1 à la coagulation complète).

2° Dès que la lésion n'est plus compensée (accidents toxiques ou œdèmes), la coagulabilité baisse (1 à 1,33 au seuil ; 0,80 à 0,57 à la coagulation complète).

C'est là le cas de presque tous les rénaux d'hôpital.

De même que pour l'insuffisance hépatique, l'abaissement des indices de coagulabilité se place parmi les signes de l'insuffisance rénale.

Ce fait avait été prévu depuis longtemps par les cliniciens, en raison de la fréquence des accidents hémorragiques au cours du brightisme.

Tout ce qui relève parmi les hémorragies de l'hypertension n'a rien à voir avec le trouble humoral. Nous

avons ainsi examiné le sang au cours d'épistaxis, d'hémorragies cérébrales chez les scléreux avec hypertension et nous avons trouvé des indices de coagulabilité normaux ou presque normaux. (Par contre nous verrons que certains signes — en particulier le purpura provoqué — sont susceptibles de déceler l'insuffisance vasculaire).

Inversement, chez les urémiques (type azotémique) sans hémorragie, nous avons trouvé les indices toujours très abaissés:

Même abaissement chez les grands œdémateux.

Ce dernier fait soulève un point intéressant par comparaison avec l'abaissement des indices de coagulabilité que nous verrons chez les cardiaques œdémateux. Au cours des œdèmes rénaux comme au cours des œdèmes cardiaques, l'abaissement des indices s'accompagne d'un trouble objectif de la coagulation : sédimentation très fréquente, coagulation plasmatique (P.-E. Weil) état lactescent du sérum (Sicard). Ces faits ne s'observent pas en général chez les urémiques secs, qui ont pourtant aussi une coagulabilité viciée par défaut. Aussi nous demandons-nous si chez les œdémateux, le trouble coagulant ne tient pas en partie à l'état de dilution du plasma. (L'étude de l'abaissement de l'indice réfractométrique donnerait peut-être une explication simple du phénomène de la sédimentation globulaire). En tous cas, expérimentalement, la dilution sanguine *in vitro* amène une diminution de la coagulabilité.

A propos de ces faits d'indices de coagulabilité diminuée au cours d'œdèmes cardiaques et rénaux, nous

devons supposer que « l'équilibre hydrique » doit jouer un rôle dans l'équilibre des substances coagulantes du plasma. Dans une étude sur la *Déshydratation dans le coma diabétique*, Chauffard insiste sur l'état d'hyperviscosité sanguine et de concentration plasmatique due aux déperditions aqueuses, et signale dans ce cas l'hypercoagulabilité (1).

Quoi qu'il en soit le trouble de la coagulabilité n'apparaît chez les rénaux qu'à la période où l'organe devient notoirement insuffisant.

A ce moment, ce trouble peut ou non s'accompagner d'hémorragies. Il est remarquable de constater que cliniquement les œdémateux qui ont une coagulabilité aussi abaissée que les urémiques secs, présentent bien moins souvent des syndromes hémorragiques. L'origine du vice sanguin n'est-elle pas identique? Y a-t-il chez les derniers une cause surajoutée?

En tous cas, l'insuffisance de la coagulabilité permet d'expliquer bien des obscurités de l'histoire des néphrites hémorragiques.

Cliniquement, une hémorragie isolée, monoviscérale a bien des chances de relever de l'hypertension ou d'une lésion locale. Des hémorragies profuses, poly-viscérales (« diathèse hémorragique » de Bartells) (2), relèvent du trouble humoral. La recherche de la coagulabilité peut seule trancher la question quelquefois insoluble cliniquement, au cas d'hémorragies multiples chez des hypertendus par exemple.

(1) CHAUFFARD. *Bulletin médical*, Octobre 1912.

(2) *Les maladies du Rein*, 1884.

Au surplus, le vice coagulant peut être porté à l'extrême. Nous n'avons pas eu l'occasion d'assister à des hémorragies graves chez les rénaux que nous avons étudiés; mais la recherche des indices de coagulabilité n'aurait pas été nécessaire dans des cas analogues à ceux d'Achard et Saint-Girons (1), où la néphrite s'accompagnait de déperditions sanguines et d'état du sang tel qu'ils peuvent parler d'hémophilie; de Carnot, Rathery et Dumont où le sang sédimente et où le malade meurt d'anémie par hémorragies profuses; de P.-E. Weil et O. Claude (2) où la coagulation est très retardée avec sédimentation; de Claisse et Thibaut (3) où la néphrite complique une hémophilie préexistante.

Par contre, nous avons relevé plusieurs observations d'hémorragies graves au cours de néphrites ou d'urémie où on avait noté un « temps » de coagulation normale. Nous pensons que dans ces cas les indices de coagulabilité auraient été très abaissés.

Cette notion de coagulabilité viciée par lésion rénale est intéressante pour la pathogénie de plusieurs syndromes hémorragiques infectieux où nous aurons à envisager l'importance du facteur rein.

Quant au mécanisme du trouble humoral, nous sommes forcés d'observer la même réserve que pour le foie. Ce n'est pas l'intoxication, ou les intoxications urémiques, qui agissent, puisque le même abaissement des indices coagulants se voient dans les diverses

(1) *Soc. Méd. des Hôp.*, avril 1912.

(2) *Soc. Méd. des Hôp.*, avril 1907.

(3) *Soc. Méd. des Hôp.*, mars 1912.

formes azotémiques aussi bien que chlorurémiques. Est-ce par insuffisance d'une sécrétion coagulante normale, ou par exagération de la fonction rénale anticoagulante? La question est compliquée par la notion très nette ici d'association fonctionnelle : la concomitance de lésions hépatiques dans les néphrites hémorragiques a été souvent signalée. Expérimentalement certaines lésions du foie n'entraînent d'hémorragies que si on y associe des lésions du rein (Grenet). Ce qui est vrai du foie et du rein, l'est probablement de beaucoup d'autres organes et le trouble de la coagulation résulte sans doute de l'intoxication poly-viscérale.

LA COAGULABILITÉ CHEZ LES CARDIAQUES

Les résultats sont ici beaucoup moins nets que chez les rénaux et les hépatiques.

Les voici schématisés :

1° A la période de compensation de toutes les lésions valvulaires — en dehors d'infections surajoutées, — nous avons toujours trouvé une coagulabilité normale.

2° A la période de décompensation, la coagulabilité peut rester normale, être augmentée ou diminuée. Il ne nous a pas été possible de tirer de nos observations des conclusions générales.

En effet, chez de grands asystoliques œdémateux nous avons le plus souvent trouvé des indices de coagulabilité très abaissés (rôle possible de l'œdème et de la dilution sanguine). Mais chez d'autres, malgré l'état œdémateux, la coagulabilité était normale ou même augmentée.

En général, à la période pré-asystolique chez les mitraux, la coagulabilité est normale et souvent augmentée. Faut-il voir dans ce dernier cas une des causes

de la fréquence des coagulations intra-cardiaques vitales chez ces malades ? La stase seule n'augmente pas la coagulabilité sanguine ; car, d'après ce que nous avons vu, la stase avec œdème entraîne plutôt un abaissement des indices.

Mais le problème est compliqué du fait d'asystoliques avec coagulabilité diminuée et chez qui pourtant des accidents emboliques, ou l'autopsie, prouvent l'existence de coagulations vitales.

Faut-il admettre que l'état du sang est réglé par l'état « méiopragique » de tel ou tel organe ; la prédominance de l'asystolie sur le foie, le rein, etc., entraînerait-elle des réactions différentes au point de vue de la coagulabilité ?

Faut-il admettre chez ces malades des modifications des qualités du plasma suivant la période de l'évolution ? L'hypercoagulabilité momentanée déterminant des coagulations intra-auriculaires, tandis qu'aux périodes de grande asystolie et de cachexie l'hypocoagulabilité s'installerait permanente ? C'est là une explication plausible. Remarquons qu'ici la difficulté d'établir la nature étiologique et la pathogénie du vice coagulant tient à ce fait que l'asystolie est un syndrome morbide complexe au premier chef : tous les organes plus ou moins lésés fonctionnellement déversent dans la circulation leurs produits coagulants ou anticoagulants avec des déviations proportionnelles à l'importance de leur atteinte.

Comme nous, Etienne Brissaud a trouvé, par le procédé du plasma salé, une coagulabilité très abaissée chez les grands asystoliques. Mais nous ne pouvons

admettre son explication pathogénique trop rationaliste : la stase, dit-il, favorise la coagulation. L'organisme pare à cette éventualité en sécrétant un excès d'antithrombine. Nous croyons que c'est l'état dystrophique de tous les organes qui produit chez ces malades la mauvaise qualité des sécrétions internes. La stase n'est qu'un phénomène concomitant ; l'œdème et la dilution favorisent plutôt l'abaissement des indices.

LA COAGULABILITÉ DANS LES AFFECTIONS DU POUMON

Il est facile de prouver que les sécrétions pulmonaires interviennent dans l'équilibre régulateur de la coagulabilité. Expérimentalement, l'injection d'extraits concentrés détermine la mort par coagulations massives dans tout le système veineux. Dilués, les mêmes extraits rendent le sang incoagulable (Doyon, Morel et Kareff). Comme pour tous les viscères, on retrouve ce dualisme antagoniste de l'action des extraits.

Roger (1) opérant chez les grenouilles l'extirpation des poumons constate une énorme diminution de la coagulabilité, et si secondairement, on leur pratique une plaie, la mort par hémorragie incoercible.

Cliniquement, l'intervention du poumon est plus difficile à prouver par suite de la difficulté d'observer des affections pulmonaires isolées, non infectieuses, sans retentissement de l'infection sur les autres viscères.

Nous avons pourtant eu l'occasion d'observer un cas

(1) ROGER. *Presse médicale*, novembre 1912.

de coagulabilité très troublée où nous croyons que la lésion pulmonaire a été seule à intervenir :

Sim..., 53 ans, entre à l'hôpital pour hémoptysies abondantes à répétition. L'examen montre que les sommets sont absolument sains, mais par contre que les deux tiers inférieurs du poumon gauche sont congestionnés : obscurité respiratoire, submatité, râles humides. Les hémorragies cessent spontanément.

Nous avons suivi ce malade pendant un an et demi. Tous les trois ou quatre mois, il se produit ainsi une période d'hémoptysies abondantes durant trois ou quatre jours. Jamais de bacilles de Koch dans les crachats. A notre grand étonnement la congestion pulmonaire gauche n'a jamais rétrocedé, les deux sommets restant parfaitement sains. Jamais de fièvre ; santé générale bonne.

L'existence d'une grosse inégalité pupillaire, sans antécédents de syphilis (Wassermann négatif, liquide céphalo-rachidien normal), d'une ombre aortique déformée à la radiographie dans sa partie inférieure, fit porter le diagnostic de petite ectasie de la concavité de la crosse aortique avec compression de la bronche gauche. Ce diagnostic n'a pas jusqu'ici été vérifié.

Mais le fait certain est que le malade est porteur depuis plus de deux ans d'une altération importante des deux tiers d'un poumon.

Or les multiples examens de sang pratiqués aussi bien dans la période d'hémoptysie que dans les intervalles, nous ont toujours donné les résultats suivants :

Grand retard de la coagulation *in vitro* (40' à 1 h. 1/2) sédimentation complète, coagulation plasmatique.

Rétraction normale.

Indices de la coagulabilité très abaissés.

0	4	2 Sn	1,33	1 CC.n	0,80	0,66
						← Seuil

Le malade ne saigne pas facilement; il ne se fait pas facilement d'ecchymoses.

Le temps de saignement est normal. Le signe du lacet est négatif. Rien d'analogue à l'hémophilie dans ses ascendants ni ses descendants.

La persistance chez ce malade d'une lésion pulmonaire importante, non infectieuse, apyrétique, coïncidant avec la persistance de l'abaissement de la coagulabilité nous oblige à établir entre les deux phénomènes un rapport de cause à effet.

Nous croyons qu'une lésion pulmonaire isolée, prolongée, chronique, est susceptible d'entraîner des modifications de la coagulabilité. Malheureusement, en clinique, le problème de la coagulabilité chez les pulmonaires est généralement moins simple : presque toujours il y a des phénomènes infectieux, locaux et généraux qui peuvent venir troubler le métabolisme des divers organes.

Dans les bronchites simples, les congestions grip-pales, nous avons trouvé en général des indices normaux.

Deux affections nous ont surtout retenus :

La tuberculose pulmonaire;

La pneumonie.

Tuberculose localisée au poumon. — Voici globalement l'état de la coagulabilité.

1° A la période de début : coagulabilité normale.

2° A la période de cavernes et de cachexie : coagulabilité normale ou légèrement augmentée.

3° A la période de ramollissement : indices en général abaissés.

Il est remarquable de constater que c'est à la période d'état de l'évolution que nous avons observé une diminution de la coagulabilité, tandis qu'aux périodes terminales ou de début, elle semble normale.

L'observation précédemment exposée nous semble donner la clef de cette anomalie : pour qu'une lésion pulmonaire entraîne une diminution appréciable de la coagulabilité, il est probablement nécessaire qu'une partie assez considérable du parenchyme soit lésée, que l'affection soit chronique et dure depuis un certain temps.

C'est le cas de la tuberculose à la période de ramollissement.

Plus tard, l'intoxication profonde de l'organisme, la déchéance viscérale généralisée viennent sans doute perturber l'abaissement de la coagulabilité précédemment établie. Nous n'avons pu étudier l'effet de la toxine tuberculeuse isolée sur la coagulabilité, mais il est probable que loin de l'abaisser, elle en élève les indices. Ainsi s'expliquerait la coagulabilité normale des tuberculeux cachectiques. Elle ne serait normale que relativement. D'autant plus que chez quelques grands cavitaires nous avons vu des indices de coagulabilité élevés. Nous n'avons pas assisté chez eux au développement de phlegmatia, mais on peut se demander si l'hyper-

coagulabilité ne joue pas un rôle dans la production des œdèmes phlébitiques des tuberculeux cachectiques.

Quant à l'intervention humorale dans les hémoptysies, elle nous semble se limiter à celles de la période de ramollissement.

Au cour des hémoptysies du début, nous n'avons pas vu la coagulabilité abaissée. Il est probable que l'hypo-coagulabilité n'a, non plus, rien à voir dans celles qui ressortissent à la rupture des anévrysmes de Rassmussen.

Mais chez les tuberculeux à la deuxième période avec hémoptysies à répétition, semblables à celles de notre malade porteur d'une congestion chronique par compression, il est probable que l'abaissement presque constant des indices coagulants intervient puissamment comme cause favorisante. C'est l'opinion de Wright.

(Dans son étude sur les hémoptysies tuberculeuses, M. M.-P. Weil observe de nombreux cas de retard de la coagulation avec sédimentation et coagulation plasmatique). (*Les hémoptysies tuberculeuses*. Thèse Paris, 1912.)

Cet abaissement des indices à la période de ramollissement est sans doute aussi facteur de certains accidents (purpura), fréquemment signalés chez les tuberculeux.

B. — **Pneumonie non compliquée.** — Malgré la tendance actuelle à en faire une infection générale, nous plaçons ici nos observations de pneumonie simple : par contre les formes compliquées — hémorragiques surtout — rentrent dans le cadre du chapitre des grandes infections.

Hayem **donne** le sang pneumonique comme l'exemple du type « phlegmasique franc » qu'il définit ainsi :

Retard de la coagulation, **augmentation** de la fibrine avec formation d'un **réticulum à** fibrilles nettement épaissies.

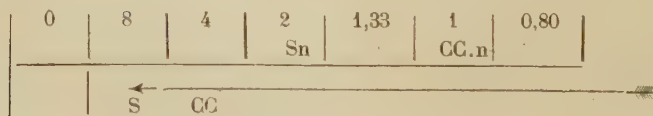
Seul le rhumatisme articulaire aigu **donnerait** un type phlegmasique aussi intense. Le procédé de l'examen dans la cellule à rigole, aurait en l'occurrence un **intérêt** diagnostique (dans la pneumonie caséeuse, par exemple, le réticulum phlegmasique fait défaut) et pronostique (dans les pneumonies graves « typhoïdes » on n'observe pas non plus la réaction fibrineuse).

Les résultats de Hayem sont intéressants, car à ne se fier qu'à la coagulation *in vitro* on aurait dû conclure à une diminution de la coagulabilité, puisque ces sangs « phlegmasiques » coagulent plus lentement que les sangs normaux. Nos résultats confirment ces observations :

Dans la pneumonie aiguë simple non compliquée des jeunes sujets, les indices de coagulabilité sont élevés, la coagulation complète est avancée.



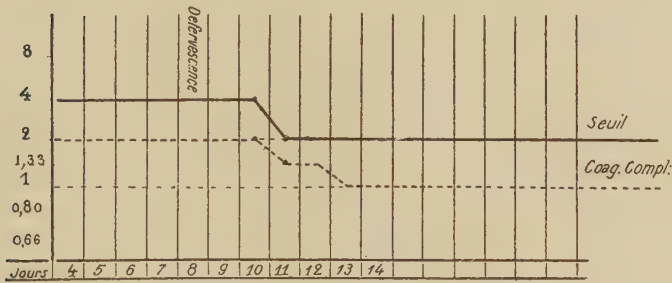
ou bien :



Nous avons pu suivre au jour le jour les indices de coagulabilité de quelques pneumoniques. Voici un type de leur évolution :

S..., 22 ans, vigoureux. Pneumonie droite.

4 ^e	jour	4	au seuil	2	coagulation complète
5 ^e	—	4	—	2	—
6 ^e	—	4	—	2	—
7 ^e	—	4	—	2	—
8 ^e	défervesc.	4	—	2	—
9 ^e	—	4	—	2	—
10 ^e	—	4	—	2	—
11 ^e	—	2	—	1,33	—
12 ^e	—	2	—	1,33	—
13 ^e	—	2	—	1	—



Courbe F. — Courbe des indices au seuil et à la coagulation complète.

On voit que l'élévation des indices coagulants a persisté 4 jours après la défervescence.

Nous l'avons vue persister 5 à 6 jours après celle-ci.

Chose curieuse la disparition de l'hypercoagulabilité n'a pas de rapport immédiat avec la crise urinaire; en général, celle-ci se produit plusieurs jours avant le retour des indices coagulants à la normale.

Au contraire, dans deux cas de crise retardée, nous

avons vu le retour de la coagulabilité normale précéder de trois jours la décharge chlorurée.

L'élévation de l'indice de coagulabilité au seuil est si forte et si nette dans la pneumonie (souvent indice 8 au seuil) qu'elle peut avoir un *intérêt diagnostique* (déjà signalé par Hayem à propos de l'examen du réticulum fibrineux) :

a) J..., 32 ans, entre à l'hôpital avec 39° de température et un état de prostration accentué. On ne peut en tirer aucun renseignement. Le foie et la rate sont un peu tuméfiés, absolument rien à l'auscultation. Pouls bien frappé à 100, le diagnostic hésite. La constatation d'un indice 8 au seuil nous autorise à éliminer la typhoïde (voir plus loin). Le lendemain un fort foyer d'hépatisation est perceptible à la base gauche.

Inversement.

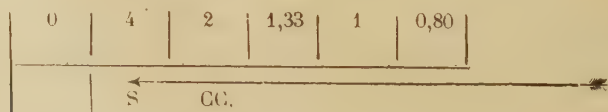
b) P..., 16 ans, entre avec 40° de température, le facies vultueux, une sensation de courbature violente, un point de côté à gauche et à ce niveau un léger souffle.

Indice 2 au seuil.

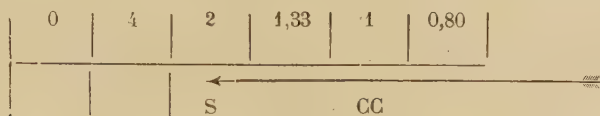
Le lendemain, le souffle ne s'était pas étendu, la température tombe à 38°, des signes de bronchite apparaissent. Il s'agissait de grippe avec un point de congestion pulmonaire.

Par opposition avec ces faits, nous plaçons immédiatement l'observation suivante :

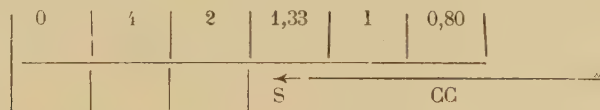
T..., 44 ans, entre avec une pneumonie de la partie moyenne droite. Grand alcoolique. Agitation, température 40°, examen du sang au 4^e jour.



Le 5^e jour, délire, agitation, vomissements bilieux. Je constate :



Le 6^e jour, cyanose, pouls petit, température 40°, vomissements bilieux. Le 7^e jour, cyanose, subictère, purpura, coma. Indices :



Les caillots formés dans les tubes ne se rétractent pas. Mort le lendemain. Autopsie : lobes inférieurs et moyens droits hépatisés, rouge grisâtre, surfaces de coupe sanieuses. Foie gros, dur, jaunâtre.

Ainsi après avoir montré l'hypercoagulabilité habituelle, cette pneumonie chez un alcoolique avec foie dégénéré a présenté progressivement un abaissement des indices au-dessous de la normale et s'est terminée par la mort.

L'intérêt *pronostique* de l'évolution des indices peut donc être très grand.

Ici, la déchéance hépatique peut expliquer l'abaissement de la valeur coagulante du sang. Nous retrouverons le fait dans les pneumonies graves (avec les formes hémorragiques des maladies infectieuses).

La pathogénie de l'hypercoagulabilité dans la pneumonie nous semble tenir tout entière dans la nature

spéciale de la lésion locale. Mais qu'il survienne des accidents septico-toxiques généraux et la réaction des divers organes viendra modifier cette formule.

Pour expliquer « l'hyperinose », doit-on invoquer le « génie spécial » de l'infection pneumococcique ?

Pour répondre à cette question, nous étudierons immédiatement une maladie essentiellement différente : le rhumatisme articulaire aigu.

LA COAGULABILITÉ DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Nous intercalons cette infection générale au milieu des maladies d'allure mono-viscérale, parce qu'avec la pneumonie précédemment étudiée, c'est aussi la maladie à « hyperinose » typique, à type « phlegmasique franc » de Hayem. Comme elle, le rhumatisme articulaire aigu provoque un certain retard du temps de coagulation *in vitro*.

Comme elle aussi, le rhumatisme pyrexique nous donne de grosses élévations des indices : 4 à 8 au seuil, 2 à la coagulation complète.

Nous avons rapproché les deux affections pour montrer que cette élévation des indices peut être provoquée aussi bien par une détermination aussi localisée que la pneumonie, que par un processus aussi généralisé que le rhumatisme articulaire aigu.

Alors que dans la pneumonie nous avons vu l'élévation des indices persister assez longtemps, après la défervescence, dans le rhumatisme articulaire aigu, la défervescence artificielle et toujours brutale due au salicylate,

s'accompagne du retour subit des indices à la normale. Ainsi chez tous nos rhumatisants arrivés très pyrétiques, les indices de 4 et 8 au seuil, tombent en 24 heures ou moins, à 2 ou 1,33, en même temps que la température fait sa chute.

A l'inverse de la pneumonie, la modification humorale est ici étroitement corrélative de l'état général.

Nous devons enfin ajouter à propos du rhumatisme articulaire aigu que les autres rhumatismes même pyrexiques (gonococciques) laissent les indices normaux.

AUTRES AFFECTIONS MONO-ORGANIQUES. — AFFECTIONS POLYGLANDULAIRES. — INSUFFISANCES ENDOCRINES.

L'expérimentation à l'aide d'extraits de divers autres organes (intestin, corps thyroïde, hypophyse, thymus, capsule surrénale, ovaire, testicule) montre qu'ils ont tous une action sur la coagulation du sang des animaux injectés. Mais les résultats sont variables suivant les organes et les doses.

De même, les observations cliniques sont disparates.

La coagulabilité a été trouvée diminuée chez les hypothyroïdiens. Mais l'administration d'extrait thyroïdien non plus qu'ovarien ni surrénal ne semble pas avoir eu d'influence notable.

Boyé a observé un retard de la coagulation dans des cas d'insuffisance testiculaire et après la castration chez le lapin.

Nous avons recherché les indices de coagulabilité dans divers cas d'entérites apyrétiques, d'hypothyroïdisme, de goître exophtalmique. Nous les avons trouvés normaux ou s'écartant très peu de la normale. Même résultat chez les femmes ayant subi la castration.

Ces faits ne doivent pas nous surprendre : le jeu des sécrétions polyglandulaires est certainement un des éléments de la régulation de la coagulabilité. Mais dans les affections aussi chroniquement progressives que les précédentes, les suppléances fonctionnelles ont le temps de s'établir efficacement. Par contre, il semble — bien que nous ne l'ayons pas observé — que dans certains cas de grande insuffisance ou de grande dystrophie d'une glande à sécrétion interne, la coagulabilité puisse être profondément altérée.

Dans une étude sur « les Ménorragies » de la puberté, P.-E. Weil (1) présente une série de jeunes filles chez qui des règles de durée anormale s'accompagnent d'autres hémorragies, epistaxis, hématémèses, purpura, etc., de tendance hémorragipare héréditaire, et de lésions sanguines consistant en retard de la coagulation, coagulation plasmatique, diminution de la rétractilité du caillot, temps de saignement expérimental augmenté. Outre des signes d'insuffisance hépatique, plusieurs de ces malades présentaient nettement des signes d'insuffisance ovarienne, thyroïdienne, pituitaire ou surrénale.

(1) P.-E. WEIL, *Société Médicale*, 1912.

LA COAGULABILITÉ CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

Nous avons dit en étudiant les affections précédentes que, si strictement limitées soient-elles, la coagulabilité n'est que la résultante de leur répercussion sur tous les autres organes.

Dans quel sens s'exerce l'action de la grossesse?

1° Pendant presque toute l'évolution de la grossesse, les indices chez les femmes enceintes que nous avons pu examiner se sont maintenus normaux : 2 au seuil ; 1 à la coagulation complète.

2° Assez tardivement — en général vers le 8^e mois — le seuil commence à s'élever ainsi que la coagulation complète, et presque toujours au terme de la grossesse les indices sont à 4 au seuil, à 2 à la coagulation complète.

3° Après l'accouchement, cette élévation des indices persiste au moins pendant 3 semaines. Nous avons vu un cas de coagulabilité augmentée persistant encore 3 mois après, les règles étant revenues.

Cette élévation de la coagulabilité globale a déjà été signalée par quelques auteurs. Récemment encore,

Cathala (1) par la méthode directe des anticoagulants, analogues à celle de Chantemesse, trouve la coagulabilité manifestement augmentée près du terme. L'étude analytique du sang des femmes enceintes avait montré à divers auteurs des modifications interprétées en ce sens :

Abaissement de la densité du sang (Mayet, Bar, Daunay).

Accroissement de la proportion du plasma (Bar, Daunay).

Augmentation de la fibrine (Andral, Gavarret).

Accroissement de la teneur en chaux (Bar).

Accroissement du nombre des leucocytes au terme.

Anatomiquement, les accoucheurs rapprochent ces faits des thromboses physiologiques péri-utérines et placentaires précédant et suivant l'accouchement.

Cliniquement, la question les intéresse au plus haut point, à propos de la pathogénie des phlébites puerpérales.

(1) CATHALA. *Société obstétricale de France*, 1912.

**LES PHLÉBITES. — LA PHLÉBITE PUERPUÉRALE. —
LES THROMBOSES VEINEUSES.**

La question de la pathogénie des phlébitis a été de tout temps complexe. L'étude de la coagulabilité peut en élucider certaines obscurités.

Si nous prenons pour type la phlébite consécutive aux accouchements, nous voyons les idées actuelles manifester une tendance marquée au retour vers l'influence des anomalies humérales. Déjà, Vaquez et Mayet, en 1896, avaient soulevé la question. Dans un rapport récent, Jeannin (1), insiste sur le fait que si la théorie infectieuse est maintenant inébranlable, il y a lieu dans certains cas d'invoquer pourtant d'autres facteurs :

1° « Il existe au cours de l'état puerpéral des thromboses absolument indépendantes de l'infection. »

2° Même alors qu'il s'agit d'une phlébite infectieuse « il faut pour que cette phlébite puisse se produire tout un ensemble de circonstances rendant le sang plus facilement coagulable. »

Des observations des accoucheurs, il semble résulter actuellement qu'un certain nombre des phlébitis puerpérales ne relèvent pas de l'infection.

(1) JEANNIN. *Société obstétricale de France*, Octobre 1912.

A côté des phénomènes mécaniques et statiques, ils insistent sur l'importante intervention du trouble humoral. On voit l'auto-intoxication gravidique se manifester avec intensité (vomissements graves, albuminurie éclampsie) sur certains organes (foie, reins). Aussi s'est-on demandé si, au point de vue de la coagulabilité, cette intoxication n'agirait pas en affaiblissant le pouvoir anticoagulant des sécrétions organiques, ou en augmentant leurs sécrétions coagulantes. Quoi qu'il en soit de l'hypothèse, le fait certain est que la grossesse même normale élève nettement les indices de la coagulabilité.

Peut-on appliquer ces notions aux diverses phlébites médicales?

La plupart surviennent au cours de phénomènes infectieux qui ne peuvent laisser aucun doute sur la prépondérance de l'endophlébite microbienne dans leur genèse; mais pour arriver à la thrombose complète le trouble humoral n'est-il pas nécessaire, ne fut-ce que pour expliquer le caillot « rouge » secondaire accolé au caillot « blanc » primitif?

Dans les phlébites des typhiques, Chantemesse croit pouvoir affirmer le rôle considérable du facteur coagulabilité. Nous verrons les troubles déterminés par les grandes infections.

Nous avons déjà signalé l'hypercoagulabilité dans le fibrome avec hémorragies et indiqué la relation possible avec les phlébites fréquentes.

Nous avons vu l'hypercoagulabilité de certains tuberculeux cachectiques et son rôle éventuel dans les thromboses « marastiques ».

Nous verrons certains cancers déterminer l'hypercoagulabilité.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de chlorose vraie, de gouteux, etc., mais nous pensons que là encore l'étude des indices de coagulabilité pourrait élucider la question de leur phlegmatia.

Ainsi, qu'il y ait ou non infection phlébitique, il nous semble que dans la genèse des thromboses un rôle doit être attribué au trouble de la « crase sanguine », s'exerçant dans le sens de l'hypercoagulabilité.

Or, l'étude du sang et de la coagulabilité nous permet dans quelques cas d'invoquer d'autres causes.

1° Mme B..., 35 ans, entre à l'hôpital pour phlébite de la jambe gauche survenue dans les circonstances suivantes : il y a deux mois et demi, sans raison apparente, sans état puerpéral, sans varices, apparut une phlébite de la jambe gauche qui dura un mois.

Elle guérit, travaille un mois, mais la phlébite recommence.

(Il y a 17 mois à la suite d'un accouchement, la malade a déjà présenté une phlébite de la jambe droite ; — dans sa famille, grande fréquence de phlébites, — fait déjà signalé par certains auteurs).

Or, la malade est pâle ; elle présente une tendance remarquable aux hémorragies : nasales, gingivales, règles durant quelquefois plus de quinze jours, ecchymoses très facilement provoquées.

Examen du sang pur : coagulation en 6 minutes, rétraction du caillot faible,

Indices de coagulabilité normaux (mais irrétractilité des caillots).

2° Mme S..., 26 ans, enceinte de 8 mois, phlébite de la jambe gauche.

Pas de fièvre. .

Tendance facile aux ecchymoses, signe du purpura provoqué très net.

Sang pur : coagulation en 7 minutes, caillots irrétractiles.

Ces malades, bien que présentant une coagulabilité normale, ont un vice évident de la coagulation qui les rapproche de ce que nous verrons dans le purpura (1). La tendance facile aux hémorragies, aux ecchymoses au purpura provoqué permet d'invoquer chez elles une *diminution de la résistance endo-vasculaire* véritablement significative si on la rapproche de la « diathèse phlébitique » qui existait au moins chez l'une d'elles (et à l'état familial).

Ainsi, par rapport à la coagulabilité, on pourrait classer les thrombo-phlébites dans les groupes pathogéniques suivants :

Coagulabilité augmentée.

Thrombo-phlébites	{ de la grossesse.
	{ du fibrome.
	{ de certains états dyscrasiques.

Coagulabilité normale ou diminuée.

Thrombo-phlébites	{ infectieuses.
	{ puerpérales.
Thrombo-phlébites	{ par dystrophie endothéliale ou vasculaire (2).

(1) V. Rôle de la dystrophie endothéliale dans le purpura.

(2) Des chirurgiens ont publié certains cas de « thrombose veineuse par effort » ou par traumatisme léger. Certains pensent qu'il est nécessaire pour les expliquer d'admettre une prédisposition sanguine à la coagulation facile (voir LENORMANT, *Presse médicale*, septembre 1912.)

Nous croyons qu'on peut de plus invoquer une diminution de la résistance des parois vasculaires que certains signes nous permettront d'ailleurs de rechercher.

LA COAGULABILITÉ DANS LES GRANDES TOXI-INFECTIONS

Toutes les cellules de l'organisme doivent participer à des degrés divers à l'établissement de l'équilibre de la coagulabilité ; et nous venons de voir que les infections en apparence les plus localisées peuvent par leur répercussion sur les divers organes modifier cet équilibre normal.

A priori, les grandes toxi-infections doivent encore plus fortement influencer le jeu des antagonismes humoraux.

Leur action doit varier suivant la prédominance avec laquelle elles frappent tels ou tels organes, et aussi peut-être suivant la nature de leurs microbes ou de leurs toxines. Ainsi il est probable que la coagulabilité variera non seulement avec le germe, mais encore avec l'évolution, avec la forme clinique, avec les prédispositions du sujet, etc. Nous avons surtout étudié deux de ces toxi-infections.

L'une où l'infection septicémique prédomine : *la fièvre typhoïde*.

L'autre où c'est l'intoxication par les produits solubles qui fait toute la gravité : *la diphthérie*.

Nous tenons à déclarer que les résultats obtenus ne sont pas dans notre pensée le type de la coagulabilité dans toutes les septicémies pour le premier cas, dans toutes les toxémies pour le second ; si nous sommes très peu fixés sur le rôle des sécrétions organiques dans la coagulation, nous ne le sommes pas du tout sur celui des divers microbes et sur les modifications humorales dues au « génie spécial » de chaque maladie microbienne.

A. — La coagulabilité dans la fièvre typhoïde. — 1° L'infection éberthienne abaisse les indices de la coagulabilité.

2° L'abaissement maximum a lieu dans les périodes tardives de l'évolution.

3° Le retour des indices à la normale se fait assez rapidement pendant la convalescence.

Ainsi les fièvres typhoïdes normales que nous avons pu étudier présentaient au premier septénaire des indices presque normaux : 2 au seuil, 1 à la coagulation complète.

Mais au fur et à mesure que l'on se rapproche des troisième et quatrième septénaires, les indices baissent à 1 ou 0, 80 au seuil, 0, 57 à la coagulation complète.

Plus l'évolution est prolongée, plus la déchéance organique est accentuée, plus les indices sont bas. Nous avons pu observer un cas au 33^e jour d'une fièvre continue très grave avec cachexie, escarres, où nous n'avons pu déterminer que le seuil à 0,80.

Or il importe de remarquer :

1° Que presque tous ces malades à indices très bas avaient des « temps » de coagulation normaux par la méthode classique.

2° Par contre, le phénomène de la sédimentation et de la coagulation plasmatique est extrêmement fréquent. Ce sont les cas les plus typiques où l'on observe, à l'inverse de ce qui avait été dit, le peu de rapports entre le retard de la coagulation brute et la sédimentation sanguine, — fait déjà constaté par Robin, Fiessinger et M. P. Weill (1).

3° La rétractilité du caillot est très souvent insuffisante ou nulle.

4° Ces malades présentent presque toujours du purpura provoqué (signe du lacet) avec la plus grande facilité, même quand ils n'ont pas de purpura spontané.

Sur ces deux derniers points, nous reviendrons au chapitre du Purpura.

Nous n'avons pas vu survenir d'hémorragies graves chez nos typiques à coagulabilité basse. Peut-être d'autres conditions sont-elles nécessaires à leur production, ou faut-il une déchéance des substances coagulantes encore plus grandes que celle que nous avons observée. Mais, dès 1907, Chantemesse signale une diminution de la coagulabilité chez les typiques atteints d'hémorragies intestinales graves.

(1) A. ROBIN, FIESSINGER, M. P. WEILL. *Syndromes hémorragiques, précoces et tardifs de la fièvre typhoïde.*

M. P. WEILL. *Les hémoptysies tuberculeuses.*

De même, il est probable que l'abaissement des indices doit être énorme dans les formes « hémorragiques ». Robin, Fiessinger et Weill qui viennent d'en faire une étude complète séparent des syndromes hémorragiques précoces graves et des érythèmes infectieux de la convalescence, le syndrome hémorragique tardif qui se caractérise :

« Par du purpura abdominal et thoracique, des épistaxis, des hémorragies buccales, des hématuries et des hémorragies intestinales.

« La raison de ce syndrome nous paraît résider dans une altération humorale du milieu sanguin, qui devient plus fluide par suite de la perte très marquée de substances organiques qui se produit au cours de la fièvre typhoïde.

« Cette altération humorale se traduit par un abaissement de la densité du sang et une sédimentation des globules rouges. »

Nous avons dit que nous ne prétendions pas généraliser à toutes les septicémies ce que nous avons observé dans l'infection éberthienne. Mais ce que nous avons vu, en particulier de la chute des indices, dans la pneumonie « qui tourne mal », nous permet de penser que, quelle que soit la formule coagulante primitive d'une infection, l'aggravation secondaire et l'approche d'une terminaison fatale doivent s'accompagner d'abaissement de la coagulabilité.

Enfin, au lieu d'être abaissés tardivement, les indices doivent probablement être très faibles d'une façon précoce dans les septicémies hémorragiques d'emblée

(variole, scarlatine, typhoïde, etc.), où la toxi-infection est dès le début grave et brutale.

B. — La coagulabilité dans la diphtérie. — 1° Dans l'angine diphtérique bénigne, la coagulabilité reste normale ou est augmentée.

2° Dans l'angine diphtérique maligne, la coagulabilité est augmentée jusqu'à la mort (même dans les cas d'apparition du syndrome hémorragique).

Nous notons ici pour la première fois ce paradoxe d'indices de coagulabilité élevée, malgré des accidents de type hémorragique.

Voici, en effet, ce que nous avons observé :

Au cours des angines bénignes les indices sont de 2 ou 4 au seuil, 1 ou à la coagulation complète (les indices normaux de l'enfant sont souvent de 2 et 4).

Or, nous avons eu l'occasion d'assister plusieurs fois au tableau de l'angine maligne avec dilatation du cœur et mort. Presque toujours, les indices sont normaux ou augmentés à 4 et 8.

Chose curieuse, on connaît la fréquence des accidents à type hémorragique terminaux dans ces formes : épistaxis et surtout purpura. Toujours au point des piqûres sous-cutanées se produit une ecchymose assez étendue, — ce signe se voit aussi dans d'autres toxi-infections aggravées (fièvre typhoïde, rougeole, etc...). Dans un de nos cas, une piqûre de sérum saigna abondamment pendant plusieurs heures. Le signe du lacet montre constamment un purpura provoqué intense chez ces enfants.

La coagulation du sang pur (qui se fait en un temps normal) donne un caillot absolument irrétratile ou très peu rétracté.

Aussi pour tenter une explication de ce paradoxe de la coagulabilité augmentée chez ces malades, pensons-nous qu'ils présentent presque constamment l'altération vasculo-sanguine du type « purpurique » que nous allons décrire et où la coagulabilité peut être normale).

Remarquons que les hémorragies du syndrome diphtérique tardif sont rarement importantes. Le plus souvent il s'agit d'épistaxis ou d'un peu de saignement gingival, avec ecchymose cutanée ou sous-cutanée.

Par contre, à l'autopsie, les coagulations intra-cardiaques sont constantes (et chez notre enfant qui présentait ce saignement intense à la piqûre de sérum, avec purpura disséminé et saignement gingivo-nasal). l'autopsie nous montra un énorme caillot enserrant les valves cardiaques et se prolongeant très loin dans l'aorte. On connaît les cas de thromboses intra-cardiaques vitales sur lesquelles Marfan et ses élèves ont de nouveau insisté, et les cas d'embolies et de thromboses périphériques consécutives à la diphtérie (Aviragnet).

La toxi-infection diphtérique à la période tardive présente donc ce syndrome sanguin curieux de coagulabilité augmentée et de signes purpuriques avec hémorragies possibles.

Nous n'avons pas observé le syndrome hémorragique précoce où les hémorragies sont multiples, profondes, importantes (Marfan); il est probable que dans

ce cas la coagulabilité est d'emblée diminuée comme dans les formes précoces des autres toxi-infections.

Nous ne pouvons donc donner de formules uniformes de la coagulabilité dans les grandes infections. Chacune devra être étudiée séparément au point de vue de ses indices.

On arrivera sans doute ainsi à établir des syndromes sanguins variables pour chacune d'elles, et des dissociations même dans des accidents paraissant d'origine analogue comme nous venons de le voir pour la diphtérie (1).

(1) Dans les suppurations localisées, — abcès, phlegmons, — nous avons trouvé les indices de coagulabilité normaux. Pourtant il y a une certaine tendance à leur élévation; mais nous ne les avons trouvés nettement augmentés que dans un cas de pleurésie purulente.

Dans le cancer, nous n'avons pu établir de règles fixes. A côté de beaucoup de cas à coagulabilité normale nous avons trouvé des néoplasies avec coagulabilité nettement troublée tantôt en plus, tantôt en moins.

LE PURPURA

C'est un phénomène que nous avons rencontré plusieurs fois dans la description des divers syndromes hémorragiques.

Les pétéchies, ecchymoses, vibices, bosses sanguines de la terminologie classique, consistent en suffusions sanguines dans les couches dermo-épidermiques.

Il peut apparaître primitif, isolé de tout lien avec un état morbide antécédent. C'est alors le « purpura » « maladie ».

Il est peu d'affections qui aient donné lieu à tant de discussions ; la seule énumération de ses noms et de ses formes cliniques suffit à en donner une idée :

Purpura simplex, — purpura exanthématique, — purpura rhumatoïde.

Maladie de Wehrloff, — purpura hémorragica, — purpura infectieux, — typhus angéiohématique.

Purpura myéloïde, — purpura hémorragiques vrais, — faux purpura hémorragiques.

Purpura toxiques, — nerveux, etc...

C'est tantôt l'aspect clinique, tantôt une constatation

hématologique, tantôt une hypothèse pathogénique qui servent à établir les démarcations.

La classe sur laquelle l'accord est fait est celle des purpura secondaires : nous en avons vu plusieurs exemples accompagnant des hémorragies diverses au cours des formes hémorragiques des maladies infectieuses, des affections hépatiques, rénales, cardiaques, tuberculeuses, etc... Certains s'accompagnent de fortes diminutions de la coagulabilité.

Au contraire, les purpura protopathiques donnent encore lieu à discussions.

Dans certains cas, l'éruption purpurique constitue le seul phénomène morbide ; sa vue seule en avertit le sujet : c'est le purpura simplex.

D'autres fois, il y a un mouvement fébrile, des douleurs articulaires, — purpura exanthématique, purpura rhumatoïde, péliose rhumatismale de Schoenlein.

Quelquefois, ce sont des phénomènes abdominaux d'apparence plus ou moins grave (Guinon, Vieillard).

L'éruption cutanée peut s'accompagner d'hémorragies muqueuses plus ou moins importantes, — purpura hemorrhagica.

Apyrétique, c'est la maladie de Wehrloff.

Avec fièvre et état général grave, ce sont les purpura infectieux, le typhus angéiohématique de Gomot et Landouzy, le purpura fulminans de Henoch.

Cette division tirée de la clinique est extrêmement schématique et on a souvent beaucoup de difficultés à y faire entrer un cas donné.

L'étude du sang permet de constater des phénomènes de la plus haute importance :

a) Hayem vit que, dans certains cas de purpura hemorragica, il existe une diminution considérable du nombre des hémotoblastes et la perte de la propriété rétractile du caillot (1887). Ce fait fut confirmé par les travaux de Bensaude, Lion, etc., et l'importance des plaquettes sanguines dans la coagulation vient de donner lieu aux travaux de Pagniez et Lesourd, Bordet et Delange.

b) Lenoble (1900-1902) observa en plus des deux caractères précédents, l'existence dans certains cas de purpura hemorragica d'une réaction sanguine à type myéloïde sur laquelle il se basa pour distinguer les purpura en :

Purpura hémorragiques vrais où le sang présente l'irrtractilité du caillot, la diminution des hémotoblastes et un certain nombre de myélocytes et de normoblastes.

Erythèmes purpuriques avec réaction myélocytaire atténuée; le caillot se rétracte normalement, mais il y a réaction myéloïde.

Erythèmes purpurique banaux : pas de formule sanguine anormale.

c) Enfin, P.-E. Weil a vu diverses formes de purpura s'accompagnant en outre de retard de la coagulation sanguine.

Malheureusement, ces faits ne peuvent servir de base à la classification des purpura :

Le retard de la coagulation ne se voit pas toujours dans le purpura protopathique.

La réaction myéloïde est loin de répondre à la généralité des cas. Elle manquait en particulier dans trois cas de purpura vrais hémorragiques de Nobécourt et Tixier.

L'irrétectilité du caillot corrélative de l'abaissement du taux des hémato blasts est de beaucoup le phénomène le plus fréquent. Pourtant il peut manquer.

Dans le purpura simplex, véritable purpura au minimum, le caillot se rétracte en général normalement (Apert) (1). Nous avons également étudié quatre cas de purpura simple ou rhumatoïde avec rétraction parfaite du caillot.

Dans un cas de purpura avec hémorragies dont nous rapporterons plus loin l'observation, nous avons par contre trouvé avec une netteté et une constance remarquables l'irrétectibilité absolue du caillot à chacun des nombreux examens de sang que nous avons pratiqués. (Ce vice de coagulation n'a, dans ce cas, cédé à aucune des thérapeutiques connues que nous avons essayées. La malade le présentait en dehors de toutes périodes purpuriques ou hémorragiques : c'était une véritable irrétectilité permanente.)

Mais il y a déjà dans la littérature de nombreux cas de purpura avec hémorragies faisant exception à la règle de l'irrétectilité. Grenet (2) cite plusieurs cas avec exsudation normale de sérum. — Dans un cas de Sicard et Guttmann, sur lequel nous aurons à revenir, la rétractilité était parfaite. — Nobécourt et Tixier (3) dans

(1) APERT. *Le purpura*. Thèse, 1897.

(2) GRENET. *Pathogénie du purpura*. Thèse, 1905.

(3) NOBÉCOURT ET TIXIER. *Société Médicale*, 20 avril 1910.

quatre observations de purpura avec phénomènes hémorragiques intenses, ont vu la rétraction du caillot se faire normalement.

Par contre, Lion et Le Blaye (1) présentent 2 cas de purpura hémorragiques graves chez des tuberculeux avec irrétractilité absolue des caillots et diminution des hémato blastes, comme dans le cas de Carnot, Bensaude, Harvier. Même irrétractilité dans le cas de purpura infectieux de Cotte et Chali er (2).

Chez six purpuriques que nous avons pu étudier, nous avons outre les examens précédents pratiqué l'étude de la coagulabilité et du purpura provoqué. Nous pensons que les renseignements qu'on en tire sont susceptibles d'aider à débrouiller la question encore si complexe des purpura.

A. — **Coagulabilité.** — 1° Dans deux cas de purpura simple, les indices de coagulabilité étaient normaux (2 au seuil, — 1 à la coagulation complète).

2° Dans deux cas de purpura simple, la coagulabilité était diminuée (1,33 à 1 au seuil, — 0,80 à 0,66 à la coagulation complète).

3° Dans un cas de purpura hémorragique, la coagulabilité était normale.

4° Dans un cas de purpura hémorragique, la coagulabilité était très diminuée (0,80 au seuil, — 0,57 à la coagulation complète).

(1) LION ET LE BLAYE. *Société Médicale*, 29 avril 1910.

(2) COTTE ET CHALIER. *Gazette des Hôpitaux*, août 1912.

B. — **Purpura provoqué (Signe du lacet).** — C'est un signe très précieux constaté déjà par divers auteurs et dont la description vient d'être donnée en détail par Weill (de Lyon) (1).

La constriction légère de l'avant-bras par un lien, — celle qu'on emploie pour faire saillir la veine dans les prises de sang, — suffit, en deux à cinq minutes, à faire apparaître un piqueté purpurique léger ou intense sur la partie où s'est produit l'hyperhémie.

Nous avons constaté l'existence de ce signe dans plusieurs cas de syndromes d'hypocoagulabilité (en particulier chez les hépatiques, dans la diphtérie maligne, etc...).

Mais il est presque constant au cours du purpura même du purpura simple.

Il ne manquait que dans un de nos cas.

Dans les cinq autres, même chez ceux qui possédaient une coagulabilité normale, le signe était de la plus grande netteté. Nous l'avons encore vu dans un cas de scorbut infantile avec coagulabilité et rétractilité normale du caillot et chez un hémophile.

Cette notion de *coagulabilité normale avec purpura provoqué facile* nous semble devoir entrer en ligne de compte dans la pathogénie de certains purpura.

En effet, ce purpura local provoqué par ligature légère et momentanée ne peut être causé que par l'action de l'hypertension sur les parois des petits vaisseaux périphériques. Des capillaires normaux résiste-

(1) WEILL et CHALIER, *Lyon médical*, 1911.

raient ; puisqu'ils cèdent et créent des suffusions purpuriques, il faut admettre *que ces petits vaisseaux ont une résistance insuffisante*.

La notion de la *déficience vasculaire* est donc évidente dans certains purpura. D'ailleurs, plusieurs auteurs l'avaient déjà invoquée (Wilson Fox, Hebra, Huchard, Hayen, Claude, Potain, Gaucher).

Nous croyons qu'il est très important pour la question si complexe de la pathogénie du purpura de faire désormais entrer en ligne de compte les notions de coagulabilité et celles de résistance vasculaire. Voici au point de vue sanguin comment se répartissaient nos six cas :

Cas 1. —., 24 ans, purpura simple généralisé chronique.

Temps de coagulation normal.

Rétraction normale.

Hématoblastes normaux.

Pas de réaction myéloïde.

Indices de coagulabilité normaux (2, seuil ; — 1, coagulation complète).

Purpura provoqué très net.

Cas 2. —., 14 ans et demi ; purpura rhumatoïde à poussées successives à la puberté.

Temps de coagulation normal.

Rétraction normale.

Hématoblastes normaux.

Pas de réaction myéloïde.

Indices de coagulabilité normaux (2, seuil ; — 1, coagulation complète).

Pas de purpura provoqué.

Cas 3. —., 34 ans, purpura simple.

Temps de coagulation normal.

Rétraction normale.

Hématoblastes normaux.

Pas de réaction myéloïde.

Indices de coagulabilité faible (1, seuil; — 0,80, coagulation complète).

Purpura provoqué très net.

Cas 4. —., 47 ans, purpura simple, épistaxis légères.

Temps de coagulation normal.

Rétraction normale.

Hématoblastes normaux.

Pas de réaction myéloïde.

Indice de coagulabilité faible (1, seuil; — 0,57, coagulation complète).

Purpura provoqué très net.

Cas 5. —., 53 ans, purpura chez un artério-scléreux avec hémorragies gingivo-nasales.

Temps de coagulation normal.

Rétraction nulle.

Hématoblastes diminués.

Indices de coagulabilité normaux (2, seuil; — 1, coagulation complète).

Purpura provoqué très net.

Cas 6. —., 26 ans, purpura avec hémorragies gingivales et métrorragies.

Temps de coagulation normale.

Irrétractilité absolue.

Hématoblastes très rares.

Indices de coagulabilité faibles (0,80, seuil).

Purpura provoqué intense.

On remarque en particulier :

1° Que l'irrétractilité peut exister sans diminution de la coagulabilité (cas 5).

2° Que le purpura peut exister sans diminution de la coagulabilité, sans irrétractilité, avec, comme seul symptôme, le purpura provoqué par hypertension veineuse légère (cas I). (Diminution de la résistance vasculaire).

Nous croyons qu'étudiés à ce point de vue les purpura seraient susceptibles d'être classés d'une façon utile quant à leur pathogénie :

- | | |
|---|--|
| I. — Purpura avec coagulabilité normale | } = purpura nerveux ? d'origine trophoneurotique ? par embolies capillaires ? |
| — avec rétraction du caillot normal | |
| — avec pas de purpura provoqué | |
| II. — Purpura avec coagulabilité normale | } = purpura par diminution de la résistance vasculaire. |
| — avec rétraction du caillot normal | |
| — avec purpura provoqué | |
| III. — Purpura avec coagulabilité normale | } = purpura par insuffisance hémotoblastique. |
| — avec irrétractilité du caillot | |
| — avec purpura provoqué ou non | |
| IV. — Purpura avec coagulabilité diminuée | } = purpura avec lésions viscérales (hépatiques, etc., infectieuses) associées ou non aux causes précédentes (tous les purpura secondaires). |
| — avec caillot rétractile ou non | |
| — avec purpura provoqué ou non | |

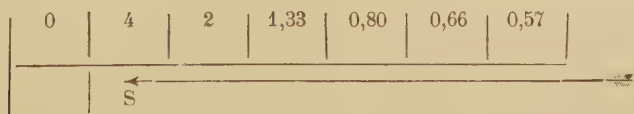
Ces « circonstances sanguines et vasculaires » d'apparition des purpura nous semblent devoir être recherchées si on veut donner sa valeur effective au phénomène, « lequel n'est qu'un symptôme et non une entité morbide ». (Hayem, 1900).

HÉMOPHILIE ET ÉTATS HÉMOPHILIQUES

L'hémophilie vraie (tendance aux grands épanchements sanguins, aux hémarthroses et aux hémorragies incoercibles, — énorme retard de la coagulation *in vitro*, — sédimentation et coagulation plasmatique) n'est pas une affection fréquente. Nous n'en avons étudié qu'un cas véritable. Toutefois ce seul cas nous a donné des résultats intéressants :

M. B..., Enfant de 8 ans 1/2, entre aux Enfants-Malades pour une énorme hémarthrose. Antécédents nettement hémorragiques (non familiaux).

Sang prélevé à la veine : met plusieurs heures à coaguler après avoir sédimenté complètement. — Rétraction du caillot très faible. — Sang pris au doigt : coagulation rapide et rétraction complète. Indices de coagulabilité :



On remarque immédiatement qu'à l'inverse de ce qu'on pourrait croire, le seuil est en avance sur le seuil normal,

— fait d'apparence paradoxal. Par contre, nous ne sommes pas arrivés à déterminer la coagulation complète : même pour de grosses doses de calcium, les caillots formés dans les tubes semblent tous être des « caillots-seuils », c'est-à-dire faibles, blanchâtres, minimes, insuffisants et de plus irrétractiles. Il n'y a aucune progression vers un caillot mieux formé.

Nous devons encore signaler deux épreuves parmi celles auxquelles donna lieu l'examen de son sang.

1° A dose de dix gouttes pour 4 cm³ de sang normal, le plasma du malade amenait un retard considérable de la coagulation des sangs normaux.

2° Ce plasma avait un pouvoir hémolytique sur certains globules normaux.

Au point de vue de la coagulabilité qui nous intéresse avant tout, pour apprécier la portée du fait constaté, il faut se rappeler les théories admises sur le trouble initial de l'hémophilie. Deux sont surtout actuellement en présence :

a) Pour P.-E. Weil, dans l'hémophilie spontanée ou sporadique, il y a défaut de ferment coagulant (dys-thrombasie); dans l'hémophilie familiale, il y a excès de substances anticoagulantes.

b) Pour Nolf, il y a lésion ou dystrophie de l'endothélium vasculaire et des leucocytes (producteurs de thrombozyme) « expliquant à la fois pourquoi l'hémorragie se fait facilement, les vaisseaux étant lésés, et pourquoi elle s'arrête si difficilement, le caillot étant long à se former et n'adhérant pas aux lèvres de la plaie ».

En réalité, le syndrome hémophilique vrai peut probablement être de nature diverse : la première hypothèse résulte en effet de l'action du sérum animal (thrombine) chez certains malades ; la seconde, de son inactivité chez d'autres malades où une thérapeutique différente (peptone) agit.

Pour nous en tenir au seul malade que nous avons pu étudier, nous avons remarqué que le seuil non seulement n'est pas retardé, mais encore qu'il est plus précoce que la normale : ceci semble indiquer que non seulement les « substances coagulantes » ne sont pas en défaut, mais encore qu'elles sont en plus grande quantité que dans un plasma normal.

Le deuxième fait : impossibilité d'arriver à la formation d'un coagulum complet, peut prouver soit que ces substances coagulantes — quoique en excès — sont de mauvaise qualité ; soit qu'il y a encore plus grand excès de substances anticoagulantes.

Cette dernière hypothèse semble vérifiée dans le cas particulier par le fait que quelques gouttes de ce plasma amène l'incoagulabilité d'un sang normal. Mais cette dernière constatation est d'une assez grande rareté dans l'hémophilie : dans la généralité, on ne peut mettre en évidence l'excès de substances anticoagulantes.

(Cette constatation d'indices coagulants avancés au seuil, très retardés à la coagulation complète, corrobore le fait que chez les hémophiles le caillot se forme quelquefois précocement à la plaie, mais qu'il est mou, insuffisant, non adhérent et laisse suinter le sang au-dessous de lui. Il est probable que l'organisme réagit contre la



lésion initiale par sécrétion d'un excès de substances coagulantes, mais altérées ou qui s'altèrent dans le plasma).

Nous pensons que l'étude des indices coagulants aiderait à différencier les divers cas d'hémophilies.

ÉTATS HÉMOPHILES

On donne quelquefois le nom d'états « hémophiles » à des affections hémorragiques présentant le syndrome clinique de l'hémophilie vraie (hémorragies faciles et vastes épanchements sanguins), sans en présenter le syndrome biologique (coagulation anormale *in vitro*).

Mais comme l'usage actuel tend à réserver le nom d'hémophiles aux seuls états s'accompagnant de grands troubles de la coagulation *in vitro*, on est embarrassé pour classer ces malades.

C'est ce qui s'est présenté pour deux observations récentes de Sicard et Guttman (1) :

Leur première malade, âgée de 40 ans, présentait des ecchymoses spontanées, énormes et très facilement provoquées, des ménorragies, une hémarthrose, des hématomes profonds. Le sang coagulait en 4 minutes et se rétractait parfaitement.

Le deuxième, âgé de 50 ans, présentait des ecchymoses spontanées ou provoquées, des hémorragies buccales et nasales. Coagulation normale.

(1) SICARD et GUTTMANN: *Société Médicale*, 1912.

Ainsi, il y avait chez ces malades une grande disproportion entre la facilité des hémorragies et des ecchymoses provoquées et la coagulation parfaitement normale *in vitro* : pas de retard ni de sédimentation comme dans l'hémophilie, pas d'irrtractilité comme dans les purpura hémorragiques.

Mais, — fait important et curieux, — la première malade présentait :

Une résistance globulaire diminuée
L'épreuve d'Ehrlich du droit glacé.
L'épreuve de Donath et Landsteiner.

Le deuxième malade :

Un peu de fragilité globulaire

signes « considérés jusqu'à présent comme à peu près caractéristiques des seuls états hémoglobinuriques » .

(Rappelons que notre hémophile, s'il ne présentait pas ces signes, avait pourtant le caractère d'hémolyser facilement certains globules humains).

Il s'agit donc de « ces cas hybrides qu'il est très difficile de ranger dans une classe bien définie, les uns les considérant comme des hémophiles, les autres comme des purpuriques..... Il y a des états hémophiliques très divers; si les uns sont en rapport avec un défaut de coagulabilité sanguine, les autres offrent une coagulabilité normale et sont dus probablement à des troubles vasculaires » (Marcel Labbé) (1).

De même que Hayem voyait des transitions entre le

(1) *Société Médicale*, Février 1912, et *Soc. Méd. des Hôp.* Octobre 1910.

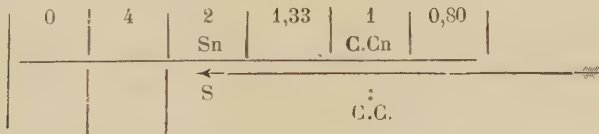
purpura, l'anémie pernicieuse, le scorbut, MM. Labbé et Laignel-Lavastine en signalent entre l'hémophilie, le purpura chronique et l'anémie pernicieuse; et Sicard et Guttmann font, de leurs malades des « cas-frontières » entre l'hémophilie et l'hémoglobinurie.

Nous avons eu l'occasion d'observer « un cas-frontière » entre le purpura, l'hémophilie et l'hémoglobinurie, et d'étudier sa coagulabilité.

Mme S..., 26 ans, entre à l'hôpital pour des épistaxis violentes et à répétition, du saignement gingival, des ecchymoses faciles et des ménorragies. Cet état dure depuis 5 mois. Dans ses antécédents, une jaunisse il y a 4 ans, et depuis des douleurs hépatiques chaque fois qu'elle prend froid.

Pas de subictère, pas de signes d'insuffisance hépatique, mais peu de développement du système pileux, état pigmenté spécial des paupières (petits signes de dysovarie Dalche), légère anémie : 3.600.000, équilibre leucocytaire normal.

Coagulabilité absolument normale.



Le sang coagule en 6 minutes.

Mais irrétractilité absolue (hématoblastes rares) constatés à 15 examens de sang, pratiqués chez cette malade et en dépit de toutes les thérapeutiques, — alors que les hémorragies avaient cessé.

Jusqu'ici le sang présente typiquement les caractères du purpura, — mais cliniquement, — la malade ne présente pas de très rares pétéchies aberrantes; par contre, le signe du lacet est très net.

Enfin, au point de vue de la résistance globulaire, voici ce que nous avons observé :

Résistance aux solutions hypotoniques, normale : (0,44 par le procédé de Widal).

Pas de Dönath et de Landsteiner.

Mais phénomène d'Ehrlich ou du doigt glacé : sérum laqué dès plus nets.

Globules lavés et mise en présence de sérum de sujets normaux : hémolyse nette.

Ainsi, il y a une fragilité globulaire toute spéciale.

En résumé : cette malade n'est ni une hémophile (coagulabilité normale, temps de coagulation normal), ni une purpurique (pas de purpura cutané).

Mais elle présente :

Du purpura provoqué (insuffisance vasculaire);

De l'irrétactilité (insuffisance hématoblastique);

Certains signes de fragilité globulaire (analogues à certains cas d'hémoglobinurie).

La classe dont elle se rapproche le plus est celle des purpura hémorragiques (mais alors on est obligé de la ranger dans cette subdivision bizarre du « purpura sans purpura »).

Nous croyons, qu'en réalité, c'est un de ces états hybrides signalés plus haut, — ici cas-frontière, entre purpura et hémoglobinurie.

Nous rapprochons des cas précédents les observations que nous avons faites sur la coagulabilité d'un cas de *scorbut infantile* :

Nourrisson, 13 mois (nourri exclusivement avec du lait bouilli pendant 1 an et demi).

Gingivorragies, fièvre, cris incessants par douleurs articulaires, gonflement péri-articulaire, énorme gonflement pseudo-phlegmoneux fémoral.

Examen du sang : légère anémie : 5 p. 100 de myélocytes.

L'enfant mourut, malgré l'administration de jus de fruit frais. A l'autopsie, énorme infiltration sanguine sous-périostée fémorale.

Or :

Coagulation du sang normale : 4 minutes.

Rétraction parfaite.

Indices de coagulabilité normaux.

Ainsi qu'on l'a déjà signalé dans la maladie de Barlow voilà encore un cas d'état hémorragipare avec coagulabilité normale.

Nous croyons donc qu'à l'aide de l'étude des indices coagulants, il sera possible comme pour le purpura, d'établir une classification des états hémophiles :

Hémophilie vraie : Coagulabilité *anormale* (peut ne pas être diminuée).

États hémophiles : Coagulabilité *diminuée* : états hémorragipares secondaires à des altérations viscérales (foie, rein), à de grandes toxi-infections.

Coagulabilité *normale* : Avec irrétractilité (insuffisance hémotoblastique et vasculaire (1) : forme de passage vers purpura.

(1) L'élément vasculaire et endothélial a, pour Nolf, une importance capitale dans la pathogénie des syndromes hémophiles.

Avec les cellules blanches du sang, c'est l'endothélium vasculaire qui produit « la thrombozyme », l'élément coagulant le plus important avec le thrombogène et le fibrinogène.

Dans l'hémophilie vraie congénitale, la teneur du plasma est normale en fibrinogène et en thrombogène mais très diminuée en thrombozyme (Nolf et Herry).

Pour Sahli et Nolf, « il y a donc à l'origine de la maladie une insuffisance fonctionnelle de l'endothélium vasculaire et des cellules blanches du sang ».

Entre l'hémophilie et le purpura, il y a des transitions (purpura avec hémophilie) que Nolf explique ainsi : « Dans le purpura il existe une inflamma-

Avec fragilité globulaire : forme de passage vers hémoglobi-nurie.

Avec anémie : forme de passage vers anémie pernicieuse.

Avec signes scorbutiques : forme de passage vers scorbut.

« tion plus ou moins généralisée de l'endothélium vasculaire, une endothé-
« liite « parcellaire hémorragique ». Les plaquettes s'accollent à l'endothélium
« altéré, forment thrombus, disparaissent de la circulation.

« Mais le sang de certains purpura peut ne plus montrer une seule pla-
« quette au microscope et se coaguler encore dans les délais normaux.
« Lorsque le sang est peu coagulable, ce n'est donc pas par l'absence de
« plaquette.. mais par insuffisance de la thrombozyme qui peut dépendre elle-
« même d'un épuisement de l'endothélium vasculaire.

« Dans le purpura, à la phase d'irritation de l'endothélium avec rétention
« des plaquettes, allongement du temps de saignement, sans retard de la
« coagulation *in vitro* puisque le plasma possède tous les constituants pro-
« téiques de la fibrine, succèderait un stade d'épuisement de l'endothélium
« avec diminution de sécrétion de la thrombozyme. »

ETATS HÉMOPHIQUES LOCAUX ACTION DE L'HIRUDINE SUR LA COAGULABILITÉ GÉNÉRALE

On sait que les extraits de tête de sangsue contiennent une substance anticoagulante — l'hirudine. — Expérimentalement injectée, à dose suffisante à l'animal, elle provoque une véritable hémophilie. C'est ainsi qu'elle opérerait localement chez l'homme, soit parce qu'elle agirait comme une véritable injection d'anti-thrombine locale, soit parce qu'elle vient « altérer l'endothélium dont elle diminue et la production de thrombozyme et la vivacité de réaction à la coagulation du plasma voisin. Le sang se coagulera, mais le caillot ne se fixera pas au fond de la plaie » (Nolf).

Pour certains auteurs, l'application de sangsue serait même capable de modifier la coagulabilité générale en l'affaiblissant (P.-E. Weil et Boyé).

On a publié les observations d'hémorragies secondaires, tardives et graves, consécutives à l'application de sangsues (1).

(1) WEILL et MOURIQUAND. *Presse Médicale*, 1911.

ESCHBACH. *Archives Med. Chir. de Province*, février 1912.

Nous avons souvent recherché sur le sang de la circulation générale les indices de coagulabilité avant et après la pose de sangsue et n'avons jamais observé leur modification.

INFLUENCE DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES SUR LA COAGULABILITÉ

C'est le chapitre où la recherche des indices de coagulabilité devrait être la plus intéressante. Nous espérons qu'elle pourrait servir à éprouver la valeur des divers agents hémostatiques généraux employés.

Il n'en a pas été ainsi. A notre grand étonnement, nous avons constaté que presque tous les moyens employés actuellement pour corriger les vices de la coagulation, — malgré leur action thérapeutique certaine éprouvée en clinique, — ne modifiaient pas les indices de coagulabilité. (Un seul, le plus décrié peut-être à l'heure actuelle — le sérum gélatiné, — amena nettement une élévation des indices coagulants).

Ces faits un peu paradoxaux seront peut-être un jour expliqués. Pour le moment, nous ne pouvons émettre qu'une hypothèse : c'est que le but thérapeutique est atteint par beaucoup de médicaments, avant que la répercussion générale sur la masse sanguine soit perceptible à nos moyens de mesure.

Quoi qu'il en soit, il est intéressant d'exposer l'idée

qu'on se fait actuellement de l'action des divers moyens thérapeutiques sur la coagulabilité.

1° Acide citrique et citrate de soude. — L'action anticoagulante de certains sels devait inciter à les employer comme modificateurs dans les syndromes d'hypercoagulabilité. En fait, de bons résultats ont été obtenus par certains auteurs à l'aide du citrate de soude comme préventif des thromboses veineuses (Chantemesse).

Pourtant administré, tant sous forme d'acide citrique que de citrate de soude, même à haute dose (100 gr. par jour), nous ne l'avons pas vu amener d'abaissement des indices.

2° Sels de chaux. Chlorure de calcium. — *In vitro*, un excès de sel de calcium amène l'incoagulabilité. Il est donc indiqué de ne pas l'employer à doses massives. En fait, les meilleurs résultats cliniques que nous ayons obtenus l'ont été avec des doses relativement faibles (1 gr. par jour, — fait déjà signalé par Wriht).

Mais même dans ce cas, aucune élévation des indices de coagulabilité.

On peut se demander si, dans la circulation, le calcium n'est pas soumis à un mécanisme régulateur rigoureux (analogue à ce qui se passe pour le chlorure de sodium), qui n'en admet dans la masse sanguine qu'une certaine dose toujours constante, — l'excès étant inéluctablement éliminé.

Par contre, l'action locale du chlorure de calcium en solution concentrée (10 p. 100) est extrêmement vive et

nous n'avons vu aucune hémorragie locale, — quelle que fut son intensité et sa tendance à récidiver, — qui n'ait cédé très rapidement à un tamponnement avec cette solution.

3^e Sérothérapie. — L'introduction de sérum animal dans l'organisme a été surtout préconisée par P.-E. Weil. Se basant sur son hypothèse de l'insuffisance des ferments du sang des hémophiles, cet auteur a été amené à tenter d'y suppléer chez ces malades par l'introduction de « la thrombine » contenue dans le sérum d'un animal étranger.

Le succès couronna pleinement sa tentative, et depuis, cette thérapeutique a non seulement été employée dans l'hémophilie, mais encore dans de nombreux autres états hémorragiques avec souvent d'excellents résultats.

Or, malgré les bons résultats thérapeutiques que nous avons obtenus chez plusieurs malades (hémoptysie, épistaxis, ménorragies, purpura), après l'introduction sous-cutanée (nous n'avons pas pratiqué l'injection intraveineuse) de sérum dans l'organisme, quelle que fut la dose et la répétition des doses employées, nous n'avons pu constater dans les heures ou les jours qui suivirent de modifications des indices coagulants.

L'action du sérum, même suffisante thérapeutiquement, n'amène donc pas une perturbation de la coagulabilité préexistante, perceptible à nos moyens actuels.

D'ailleurs, tout en reconnaissant l'efficacité certaine du sérum animal dans certains états hémorragiques,

plusieurs auteurs discutent actuellement la conception théorique de son mode d'action :

« Il est impossible d'admettre que le sérum agit par la thrombine qu'il apporte. Cela résulte déjà de toute évidence de l'efficacité du sérum chauffé à 56° ou de sérum vieux de quelques jours, qui l'un et l'autre sont complètement dépouillés de leur thrombine » (Nolf et Herry).

Dans certains cas, la sérothérapie n'est pas efficace; de plus, elle pourrait exposer aux accidents d'anaphylaxie (très rares, il est vrai). Enfin, outre les érythèmes sériques, certains auteurs l'ont vu provoquer quelques accidents paradoxaux : vastes hématomes au lieu de l'injection, suintement sanguin, ecchymoses, menace de sphacèle (Nolf et Herry, Nobécourt et Tixier).

Ces derniers accidents sont un argument puissant contre la théorie classique de l'action du sérum animal. Se basant sur eux, Nolf et Herry ont proposé une autre explication de cette action et un autre agent thérapeutique : la peptone de Witte.

4° La peptone de Witte. — Action des « antigènes » sur la coagulabilité, d'après Nolf. — La genèse de cette médication résulte de l'interprétation donnée par Nolf et Herry de l'expérience « du sang de peptone » dont nous avons parlé précédemment. Avec la conception de la théorie de la coagulation qui leur est propre, ces auteurs ont pensé que l'injection massive de peptone rend le sang de l'animal incoagulable de la façon suivante : la pro-peptone irrite les éléments producteurs de thrombozyme

(leucocytes et endothélium), et de plus agit comme substance thromboplastique.

Elle tend donc à produire des coagulations vitales. L'organisme s'en défend par une sécrétion abondante d'antithrombine (hépatique — dans le cas de l'injection de peptone). La défense est si vive dans le cas d'injection de doses massives de peptone que la réaction anticoagulante l'emporte.

Au contraire, à doses moindres et avec des injections lentes, la propeptone provoque un enrichissement du plasma en thrombozyme, donc une augmentation de la coagulabilité du sang.

Ceci ne serait qu'un cas particulier de l'action « des antigènes » sur la coagulabilité.

Les antigènes. — « Toutes les albumines ou substances voisines... administrées à doses suffisantes et avec la rapidité voulue à un chien neuf par la voie intra-veineuse produisent tous les effets de l'intoxication propeptonique » (P. Nolf), c'est-à-dire une énorme réaction défensive antithrombinique qui amène l'incoagulabilité, — processus de défense contre l'action thrombo-plastique propre de ces antigènes.

Au contraire, injectés à petites doses, la réaction antithrombosique est minime; et elle semble donner un coup de fouet — par contre-réaction, — aux organes sécrétant les substances coagulantes, lesquelles s'ajoutent à l'action thromboplastique primitive propre de l'antigène. Finalement, l'effet obtenu est favorisant de la coagulation.

L'action souvent excellente de la sérothérapie contre



les hémorragies ne s'expliqueraient pas autrement. Il ne s'agit pas d'une action directe du fibrin-ferment contenu dans le sérum : « Le sérum agit à la façon d'un antigène ; il détermine un trouble de l'équilibre des colloïdes du plasma qui entraîne une réaction des organes producteurs des albumines dont l'effet immédiat est une augmentation de la coagulabilité du sang. »

Nolf admet de plus une action directe d'irritation favorable de l'antigène sur « l'endothélium épuisé. »

« S'il en est ainsi, le rôle du sérum n'est nullement spécifique, et tout autre antigène pourrait le jouer. »

Ainsi, pour parer aux accidents possibles du sérum, Nolf et Herry ont proposé de le remplacer par la propeptone.

La formule est la suivante :

Peptone de Witte.	5 gr.
NaCl	0 gr. 50
Eau distillée	100 gr.

On l'utilise par voie rectale, et surtout par voie sous-cutanée, à dose de 10 à 20 centimètres cubes de la solution.

Nolf et Herry ont eu d'excellents résultats dans l'hémophilie.

Nobécourt et Tixier ont eu également de bons résultats dans un cas d'hémophilie familiale et congénitale et dans un cas de purpura hémorragique grave. Mais à l'inverse de Nolf, ils ont observé des réactions locales et générales plus ou moins graves (frissons, fièvres, érythèmes, œdèmes), surtout au cours d'injections successives, si bien qu'ils peuvent penser « que la répéti-

tion des injections crée une sensibilisation de l'organisme, puisque des doses inférieures à la première les ont provoquées. »

Nous avons employé la même solution en particulier, dans deux cas de purpura avec hémorragies.

Pas plus qu'avec le sérum animal, et même en répétant et en rapprochant les doses, nous n'avons observé d'élévation des indices coagulants.

Par contre, nous avons eu de bons effets sur les hémorragies.

Nous n'avons pas eu d'incidents au cours des réinjections, mais les faits de Nobécourt et Tixier semblent indiquer, qu'à ce point de vue il faut se méfier, et nul ne peut dire qu'un jour la propeptone ne produira pas des accidents sérieux d'anaphylaxie locale ou générale. (Notons que chez l'adulte, le sérum lui-même ne provoque que très rarement l'anaphylaxie, étant donnée l'énorme quantité de sujets chez qui sont pratiquées des réinjections).

Jusqu'ici il ne semble donc pas, — à part peut-être certains cas d'hémophilie, — qu'il y ait avantage marqué à employer la propeptone plutôt que le sérum.

Au surplus, l'action des albumines étrangères est au point de vue de la coagulabilité probablement beaucoup moins simple que ne l'indique Nolf.

Quelle que soit la théorie présente ou future, elle s'applique ou elle s'appliquera aussi bien au sérum et à la peptone, qu'à une quantité d'autres corps dont certains ont déjà prouvé leurs bons effets comme hémostatiques généraux :



Gélatine. — Proposée sous forme d'injections de sérum gélatiné et employé déjà depuis longtemps, elle a donné de fort bons résultats.

Son action théorique a été très discutée. (On a même prétendu qu'elle n'agirait que par le calcium qu'elle contient). — On ne voit pas pourquoi la théorie des antigènes ne s'appliquerait pas également à elle. En fait, non seulement elle nous a donné d'excellents résultats dans un cas de purpura hémorragique, mais encore c'est le seul cas où nous avons pu constater nettement l'action des injections thérapeutiques sur les indices coagulants : chaque injection (200 centimètres cubes de sérum gélatiné à 10 p. 100) les élevait momentanément.

Nucléinate de soude. — La même remarque théorique peut s'appliquer à ce corps qui a donné de bons résultats à Sicard et Guttmann dans les états hémophiles.

Nous l'avons employée sans voir la coagulabilité augmentée.

Enfin, nous rappellerons l'emploi fait dans ces derniers temps du propre sérum du malade (*iso-séro-hémo-thérapie*) ou de son sang total (*auto-hémo-thérapie*).

La transfusion sanguine a donné d'excellents résultats dans les états hémorragiques.

Nous pensons que, dans ces derniers cas, la réaction organique provoquée est, au point de vue de la coagulabilité, analogue à celle de toutes les albumines introduites en circulation.

M. Carnot et Mlle Deflandre ont employé un sérum à propriété coagulante renforcée chez un animal « préparé », à l'aide d'injections de substances anticoagulantes ».

5° Vaso-constricteurs. — Vaso-dilateurs. — Ergotine, adrénaline, nitrite d'amyle, etc..., de nombreux corps analogues ont été employés comme agents hémostatiques généraux, et enfin récemment l'émétine.

Théoriquement, il est impossible qu'ils agissent sur la coagulabilité par la perturbation qu'ils amènent dans la composition du plasma et par la réaction défensive des organes sécréteurs des éléments de ce plasma.

6° Opothérapie. — Extraits d'organes. — Pas plus que les précédents, nous ne les avons vu modifier les indices de coagulabilité générale. Pourtant, leur action locale est d'une force indéniable, et il semble que dans certains cas leur action thérapeutique générale ait été excellente.

*
* *

En définitive, il ne nous a pas été possible par la recherche des indices coagulants de classer les agents thérapeutiques et de donner à certains la prépondérance.

Actuellement, il semble donc indiqué de s'en tenir aux moyens classiques en tenant d'éviter certains accidents qui iraient à l'encontre du but désiré, — tel que « le choc anaphylactique ».

Coagulabilité et choc anaphylactique. — Un des symptômes du choc anaphylactique est l'incoagulabilité sanguine.

Il nous a été donné une fois d'assister chez un enfant de 3 ans à un accident d'anaphylaxie grave à forme subite (ré-injection de sérum au cours d'une diphtérie) (1).

(1) HALLÉ et MARCEL BLOCH. Choc anaphylactique dans la sérothér. antidiphtérique. *Soc. de Pédiatrie*, février 1913.

Malgré son aspect effrayant, le choc n'eut pas de suites graves, mais au cours des diverses phases du syndrome, nous pûmes voir apparaître de vastes plaques ecchymotiques et une éruption purpurique qui se constitua en quelques secondes.

Nous n'avons pas eu le temps de pratiquer la recherche des indices coagulants au cours même du choc. Mais nous les aurions suivant toute vraisemblance trouvés abaissés à l'extrême.

. Aussi croyons-nous sage le conseil de Nolf de se méfier, au cours d'un syndrome hémorragique chez un sujet ayant déjà reçu des injections de sérum par exemple, de la ré-injection d'albumines étrangères surtout par voie intra-veineuse. On peut s'exposer à des accidents hémorragiques graves au cours « du choc d'incoagulabilité » transitoire, mais probablement aussi intense que celui que provoque l'injection de peptone chez le chien.

CONCLUSIONS

1° Le sang circulant contient, préformées, les substances qui exécuteront sa coagulation hors des vaisseaux. Ces substances au cours des maladies varient en quantité et en qualité. Chaque sang possède ainsi sa « *coagulabilité* » propre. Les procédés actuellement en usage pour apprécier cette coagulabilité sont insuffisants. En effet, leur critérium est constitué par la vitesse de coagulation *in vitro* et par l'aspect du caillot. Il est facile de prouver que vitesse de coagulation *in vitro* et aspect du caillot ne sont pas forcément en rapport direct avec les variations de la coagulabilité.

2° Dès que le sang est sorti des vaisseaux, il commence à se coaguler; la coagulation *in vitro*, acte brutal (la « mort du sang » comme on l'a dit) rend impossible l'étude de la coagulabilité, fonction du sang vivant à variations très délicates.

Le procédé idéal consisterait à étudier la coagulabilité telle que la possède le sang dans l'endothélium vasculaire, avant qu'il ne se coagule, ce qu'il fait dès qu'il subit les contacts étrangers nocifs.

3° On peut tourner la difficulté en rendant le sang incoagulable immédiatement au sortir des vaisseaux, par un procédé tel qu'il conserve intégrale sa faculté de coaguler ultérieurement.

4° Le sang recueilli en certaines proportions dans une solution de citrate de soude répond à ces conditions.

En effet, on prouve que le citrate de soude, tout en permettant de conserver le sang fluide, n'altère pas ses propriétés coagulantes, à l'inverse des autres substances anticoagulantes; ces dernières (oxalates, fluorures, sulfate de soude) empêchent la coagulation en précipitant le calcium sanguin avec qui ils forment des composés insolubles. (La coagulation n'est possible qu'en présence de sels calciques solubles).

Le citrate de soude présente cette propriété spéciale de rendre le sang incoagulable en agissant exclusivement sur le calcium sanguin et pourtant en le laissant soluble : on prouve qu'il possède une propriété spécialement antagoniste et immobilisante des électrolytes calciques.

5° Le citrate de soude est un « stabilisant » des solutions colloïdales. Les sels calciques jouent le rôle d'électrolytes précipitants vis-à-vis de ces solutions colloïdales. Il semble que le maintien de l'état fluide du sang dans les vaisseaux et sa coagulation en dehors d'eux sont sous la dépendance de l'état d'ionisation de ses sels calciques.

6° A ce point de vue, il y a analogie entre le sang fluide des vaisseaux et le sang citraté incoagulable.

Le citrate de soude rend le sang incoagulable, en

modifiant l'état physique des molécules calciques qu'il « immobilise » (ou qu'il « dissimule » suivant l'expression physico-chimique). Grâce à lui, on obtient un sang inactivé, quant à sa faculté immédiate de coaguler, mais conservant intactes en quantité et en qualité toutes ses substances coagulantes; pour qu'elles récupèrent ultérieurement toute leur activité, il suffira de leur rendre des molécules calciques neuves.

7° Pratiquement, le premier temps du procédé de mesure que nous indiquons, consistera à citrater et à diluer le sang immédiatement à sa sortie du vaisseau (1 cm³ de sang, 1 centigramme de citrate de soude, 4 cm³ d'eau physiologique). Le sang est alors immobilisé et peut être manipulé sans craindre les contacts altérants.

Dans un deuxième temps, on « réactive » les substances coagulantes par addition de quantités croissantes de calcium neuf; dans une série de tubes contenant

$\frac{2}{10}$

de cm³ du sang citraté, on ajoute respectivement 0 cm³ 1, 0 cm³ 2, 0 cm³ 3, etc... d'une solution de chlorure de calcium à 0 gr. 5 p. 1.000. On uniformise le volume liquide de chaque tube à 4 cm³ avec de l'eau physiologique; cette dernière dilution a pour but de rendre les résultats plus facilement lisibles.

8° Chaque dose de calcium déchaîne l'activité d'une certaine quantité de substances coagulantes. Dès que l'énergie de ces dernières est suffisante, elles produisent un coagulum (minime et incomplet), « *Seuil de la coagulation* ».

Le coagulum augmente avec les doses de calcium, c'est-à-dire avec les quantités de substances coagulantes activées. Pour une certaine dose, la coagulation est totale : « *Coagulation complète* ».

A chaque dose de calcium, c'est-à-dire à chaque stade de cette coagulation fractionnée, l'intensité des phénomènes observés dépend de la qualité des substances coagulantes du sang envisagé.

Une dose de calcium qui suffit à faire débiter la coagulation (*seuil*) pour un sang, ne suffit pas pour un autre sang.

De même il faut, suivant les sangs étudiés, des doses de calcium différentes pour effectuer la coagulation complète.

Suivant que la coagulabilité du sang étudié est forte ou faible, il faudra inversement des doses de calcium faibles ou plus fortes pour faire apparaître le seuil, puis la coagulation complète.

9° Le rapport des quantités de chlorure de calcium (croissantes dans la série des tubes) à la quantité de citrate de soude (constante, dans tous les tubes) constitue une série de repères pour la notation des résultats. Ce rapport est d'autant plus élevé que la quantité de calcium a été plus faible; donc que la coagulabilité était forte, et inversement.

Pour un sang normal, la coagulation débute dans le tube où le rapport citrate de soude, chlorure de calcium est de 2 (elle est complète quand ce rapport est de 1).

On dira que les *indices de coagulabilité du sang*

normal sont de 2 au seuil (de 1 à la coagulation complète).

Pour un sang à coagulabilité élevée, les indices seront de 4 ou 8, etc., au seuil (1 ou 2, etc., à la coagulation complète).

Pour un sang à coagulabilité faible : les indices seront 1,33, 1, etc., au seuil (0,80, 0,66, etc., à la coagulabilité complète).

10° L'observation de la série des tubes permet en outre l'étude des qualités du caillot, telle que rétractilité normale, hyperrétractilité, hyporétractilité ou irrétractilité.

On peut par ce procédé obtenir pour chaque malade des notions précises sur les qualités coagulantes du sang circulant, que ne donne pas l'observation de la coagulation brute *in vitro*.

En particulier, ce procédé semble le seul actuellement qui permette de prouver avec certitude l'existence de l'hypercoagulabilité sanguine (la vitesse de coagulation *in vitro* ne pouvant jamais permettre de l'affirmer) — ce syndrome consiste en élévation des indices = 4 ou 8 (*seuil*) 1, 33, 2 (*coagulation complète*) au lieu de 2, seuil, — 1, coagulation complète du sang normal — avec généralement hyperrétractilité.

11° Chez les individus normaux, ce procédé permet d'observer des troubles intenses de la coagulabilité après les hémorragies traumatiques graves.

Expérimentalement, on peut reproduire ces troubles chez l'animal par soustraction d'une masse sanguine importante.

Il se produit un abaissement considérable de la coagulabilité dans les premières heures qui suivent l'hémorragie. Plus tard, par réaction, la coagulabilité devient plus forte que la normale et les indices se maintiennent élevés un temps variable (longtemps chez l'animal saigné en série).

Il y a probablement là l'explication de l'hypercoagulabilité (et des thromboses) survenant chez des individus subissant des pertes sanguines répétées (*fibromes*).

- 12° Un syndrome analogue — chute subite des indices, puis hypercoagulabilité réactionnelle — s'observe après l'injection expérimentale de certaines albumines étrangères (propeptone chez le chien).

13° Dans les affections organiques, l'étude des indices de coagulabilité et des qualités du caillot, donne des résultats variables suivant l'organe lésé, suivant la maladie, suivant l'évolution.

Dans les affections du *foie*, la coagulabilité est diminuée proportionnellement au degré de l'insuffisance hépatique. La chute des indices est maxima dans l'ictère grave. La cholémie ne modifie pas les indices normaux.

Dans les affections du *rein*, la coagulabilité est également abaissée proportionnellement à l'importance de la lésion rénale. Dans les néphrites hydropigènes, la rétention hydrique semble pouvoir par elle-même jouer un rôle dans l'abaissement des indices.

Chez les *cardiaques*, on n'observe en général de grands troubles de la coagulabilité que chez les asystoliques œdémateux.

Des lésions *pulmonaires* étendues et chroniques peuvent influencer directement la coagulabilité (grand abaissement des indices dans un cas de congestion mécanique). Dans la *tuberculose pulmonaire*, les indices sont presque constamment abaissés à la période de ramollissement. Dans la *pneumonie* simple, les indices sont très élevés (4 ou 8 au seuil, 2 ou 4 à la coagulation complète); cette hypercoagulabilité qui est précoce, peut avoir un intérêt *diagnostique* avant l'apparition du foyer d'hépatisation (dans la grippe, dans la typhoïde à début brusque, les indices sont bas). Elle a un intérêt *pronostique* : une pneumonie avec chute des indices est d'un pronostic grave (alcooliques, insuffisance hépatique).

14° Chez les *femmes enceintes*, les indices sont élevés, dans les derniers mois de la gestation. L'élévation se maintient quelque temps après l'accouchement.

15° Dans les *toxi-infections*, la coagulabilité est essentiellement variable suivant les entités morbides.

Dans le *rhumatisme articulaire aigu*, l'hypercoagulabilité est constante.

Dans la *fièvre typhoïde*, les indices sont abaissés, surtout dans les périodes tardives et dans les formes graves.

Dans la *diphtérie bénigne*, la coagulabilité est normale ou augmentée.

Dans l'angine maligne, les indices sont élevés (malgré le syndrome hémorragique fréquent aux périodes terminales).

16° Ce dernier exemple prouve que l'étude de la coa-

gulabilité et des indices ne donne pas toujours la clef des syndromes hémorragiques ou thrombotiques. Mais jointe à d'autres notions (notions de résistance vasculaire, *signe du lacet ou purpura provoqué*), elle peut permettre des dissociations pathogéniques intéressantes.

Dans les *phlébites et thromboses*, à côté des thrombo-phlébites infectieuses, on peut isoler des thromboses avec coagulabilité augmentée (grossesse, fibromes, dyscrasies), et des thromboses avec coagulabilité normale ou diminuée (thromboses chez les purpuriques, dystrophies endothélio-vasculaires, thromboses par effort).

Dans le groupe des *purpura*, à côté des purpura avec coagulabilité diminuée (purpura secondaires, lésions viscérales, hépatiques, etc.), on peut isoler les purpura avec irrétractilité du caillot (insuffisance hémotoblastique ?) et les purpura avec coagulabilité normale (insuffisance de la résistance vasculaire).

Dans les états *hémophiliques*, on peut distinguer : l'hémophilie vraie, avec indices de coagulabilité anormaux ; les états hémophiles secondaires à des affections viscérales, aux toxi-infections, hémorragies pure, avec indices de coagulabilité abaissés ; les états hémophiles avec indices de coagulabilité normaux, — forme de passage avec le purpura, l'hémoglobininurie, l'anémie pernicieuse, le scorbut.

17° L'emploi de médications destinées à agir sur la coagulabilité (citrate de soude, — sels de chaux, — serum animal, — peptone de Witte, — gélatine, — nucléinate de soude, — opothérapie) ne nous ont pas montré de

modification appréciable des indices de coagulabilité ; même quand leur action thérapeutique paraît certaine, ces agents ne semblent pas influencer suffisamment la coagulabilité de la masse sanguine pour être perceptible par notre méthode.

Vu : le Président,
CHANTEMESSE

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Aynaud.** — Agglutination des globulins. *Soc. de Biologie*, 28 décembre 1908.
— Les globulins. *Semaine médicale*, avril 1909.
- Arloing.** — Le temps de coagulation après les saignées en série chez le cheval. *Soc. de Biol.*, 1901.
- Arthus et Pagès.** — Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. *Arch. de Phys.*, 1890.
— Mécan. du rôle anticoag. des oxalates. *Arch. de Phys.*, 1890-1891.
- Arthus.** — Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. *Arch. de Phys.*, 1896.
— Thèse, Faculté des sciences, 1890-91.
— Le plasma de chien fluoré. *Soc. de Biol.*, 9 novembre 1901.
— Séro-anaphylaxie du chien. *Acad. des sciences*, avril 1909.
— Action anticoag. du citrate de soude. *Soc. de Biol.* 10 mai 1902.
— Vitesse de coag. du sang après des prises successives. *J. de Phys. et P. G.*, 1902.
— Sels de chaux et citrate d'alcali dans la coag. du sang. *Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902.
— Recherche sur la coag. extravasculaire du sang; influence

de la plaie et des macérations d'organes. *J. de phys. et Path. gén.*, 15 mars 1902.

Apert. — *Le Purpura*, Thèse Paris, 1897.

Aviragnet, Blechmann et Huber. — Un cas de gangrène embolique d'un membre consécutive à une angine diphtérique maligne. *Arch. de méd. des Enfants*, mai 1912.

Aynaud. — *Le globulin des mammifères*, thèse Paris, 1909.

Bar. — Sels de calcium et acide citrique dans les phlébites puerpuérales. *Soc. Obstétricale de France*, novembre 1912.

Bensaude. — Discussion sur le Purpura. *Soc. Méd. des Hôp.*, 22 avril 1910.

Bensaude et Rivet. — Purpura hémorragique et tuberculeuse. *Presse Méd.*, 25 juillet 1906.

Bensaude. — Absence de retraction du caillot sanguin dans diverses variétés de purpura hémorr. *Soc. méd. des Hôp.*, 15 janvier 1897.

— Examen clin. du sang. *Manuel DEBOVE-ACHARD*, 1900.

Bezanzon et Labbé. — *Traité d'Hématologie*.

Biffi. — *La Chronica medica*. Lima, juin 1904.

Bordet et Gengou. — Recherches sur la coag. du sang. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901 à 1904.

Bordet et Delange. — Recherches sur la coagulation du sang. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, septembre 1912.

— Recherches sur la coagulation du sang. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, octobre 1912.

— Recherches sur la coagulation du sang. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mai 1913.

— Intervention des plaquettes. *Bull. Acad. Roy. de méd. de Belgique*, juin 1911.

— Intervention des plaquettes. *Bull. Acad. Roy. de méd. de Belgique*, octobre 1912.

Bovis (De). — De l'hémophilie chez la femme. *Semaine méd.*, 6 sept. 1905.

Boyé (G.). — *Contrib. à l'étude de l'hémophilie*, thèse Paris 1909.

- Brissaud (Et.).** — *La coagulation du sang mesurée dans le plasma salé.* Thèse Paris, 1911.
- Brésard.** — *La diathèse veineuse dans les phlébites de la typhoïde.* thèse de Paris, 1912.
- Brodie et Rüssel.** — *Journ. of Phys.*, 1897.
- Carnot (P.).** — Les idées nouvelles sur la coagul. du sang. *Paris Médic.*, 28 septembre 1912.
- Carnot, Bensaude, Harvier.** — Un cas de purpura hémorr. pré-tuberculeux. *Soc. Méd. des Hôp.*, 6 avril 1906.
- Carnot.** — *Congrès français de médecine*, 1912.
- Carnot, Rathery, Dumont.** — Un syndrome hémorragique urémique. *Soc. Méd. des Hôp.*, 5 juillet 1912.
- Carrière.** — Rapport sur l'hémophilie. *Congrès de médecine*, octobre 1907.
- Cathala.** — Coagulabilité chez les femmes enceintes. *Soc. Obstétr. de France.* 15^e session. Octobre 1912.
- Chalier et Cremieu.** — Sur un cas de phlébite pneumococcique. *Bulletin médical*, 10 juillet 1912.
- Chantemesse.** — Coagulation et décoagulation du sang dans les veines. Prophylaxie de la phlébite et de l'embolie. *Bulletin médical*, 13 janvier 1909.
- Chauffard.** — *Bulletin médical*, octobre 1912.
- Claude (Oct.).** — *Recherches sur la coagulation du sang. Coagulation plasmatique et sédimentation spontanée.* Thèse Paris, 1908.
- Cotte et Chalier.** — Un cas de purpura infectieux. *Gaz. des Hôp.*, 22 août 1912.
- Contejean.** — *Les injections de peptone au point de vue de la coagulabilité.* Thèse, 1897.
- Dastre.** — Recherches sur la coagulation. *Soc. de Biol.*, 1903.
— Cause initiale de la coagulation, *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 14 nov. 1903.
- Dastre, Henri (V.), Stodel.** — Rôle de différents leucocytes dans la coagulation du sang. *Jour. de Phys. et Path. gén.*, 14 nov. 1903.

- Denys.** — Étude sur la coagulation du sang dans un cas de purpura, *La Cellule*, T. III, f. 12, 1887.
- Delezenne.** — Rôle du foie dans la coagul. *Arch. de Phys.* 1896.
- Le plasma d'oie. *Arch. de Phys.*, 1897.
- Doyon et Kareff.** — Effet de l'ablation du foie sur la coagulabilité. *Soc. de Biol.*, avril 1904.
- Doyon, Morel et Kareff.** — Incoagul. du sang provoquée par le chloroforme. Rôle du foie. *Soc. de Biol.*, 1905.
- Action du poumon sur la coagul. *Soc. de Biol.*, avril-mai 1905.
- Doyon.** — Effet de l'ablation du foie sur la coagulabilité. *Jour. de Phys. et Path. gén.*, juillet 1905.
- Incoagul. du sang provoquée par le chloroforme. Rôle du foie. *Soc. de Biol.*, 1905 à 1909.
- Action de l'atropine et de la peptone sur la coagulabilité du sang. *Soc. de Biol.*, 1909.
- Doyon et Gautier.** — Effet de l'ablation du foie sur la coagulabilité. *Soc. de Biol.*, mars 1907.
- Action de la bile sur la coagulabilité. *Soc. de Biol.*, mai 1909.
- Action de la bile et de la peptone sur la coagul. *Soc. de Biol.*, 1909.
- Doyon et Policard.** — Incoagul. du sang provoquée par le chloroforme. Rôle du foie. *Soc. de Biol.*, 1909.
- Doyon, Morel, Policard.** — Nature de l'antithrombine, *Soc. de Biol.*, janvier-mars, 1911.
- Duke (W.-W.).** — The pathogenesis of purpura hemorrhagica with especial reference to the Part. Played by Blood Platelets. *Arch. of Internat. med.*, volume X, 1912, Chicago.
- A simple instrument for determining the coagulation Time of the Blood. *Arch. of Int. med.*, 1912.
- Cause of variation in the Platelet Count. *Arch. of Int. med.*, 1913.

- Esmein.** — Anatomie pathologique de l'hémophilie. *Archives des mal. du cœur, des vaiss. du sang.* 1908.
- Eschbach.** — Hémorragies hirudiniques. *Arch. de méd. et chir. de Prov.*, février 1912.
- Fleig et Lefebure.** — De l'influence de l'hypercalcification sur la coagulation du sang. *J. de Phys. et Path. Gén.*, juillet 1902.
- Fuld.** — *Centralblatt f. Phys.*, décembre 1903.
- Geneuil.** — Thèse Bordeaux, 1904.
- Gilbert et Weil.** — Étude hématologique d'un cas de Purpura hemorrhagica chez un tuberculeux. *Soc. de Biol.*, 19 oct. 1898.
- Gley et Pachon.** — Le rôle du foie dans la coag. *Soc. de Biol.*, 1895.
— Le rôle du foie dans la coag. *Arch. de Phys.*, 1896.
— Influence du foie sur l'action anticoag. de la peptone. *Soc. de Biol.*, 23 mai 1896.
- Gley et Richaud.** — Action de la gélatine décalcifiée sur la coagul. du sang. *Soc. de Biol.*, 4 avril 1903.
- Gouget.** — *Leçons de clinique médicale.* Masson, 1909.
- Gouget et Pierret.** — La part de l'insuffisance hépatique dans l'hématémèse des cirrhoses. *Press. méd.*, 24 déc. 1913.
- Grenet.** — *Pathogénie du Purpura.* Thèse Paris, 1905.
- Guénet.** — *Phlébite tuberculeuse primitive.* Thèse Paris, 1911.
- Guinon et Vieillard.** — Paroxysmes abdominaux douloureux au cours du purpura. *Revue mensuelle des mal. de l'enfance*, 1907.
- Hammarsten.** — *Z. für Phys. et Chimie*, 1896 et 1899.
- Hayem.** — *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889.
— Du caillot non rétractile. *Acad. des Sciences*, 23 nov. 1896.
— Sur la form. de la fibrine du sang étudié au microscope. *G. R. de l'Acad. des Sc.*, 1878.

- Hayem.** — Des hémato blastes et de la coagulation. *Rev. int. des sc.*, 1878.
— Du Purpura et de la coagulation. *Presse médicale*, 1895.
— Du rôle des hémato blastes dans la coag. du sang. *Gaz. de méd. et chir.*, 1883.
- Iscovesco.** — Étude sur les constituants colloïdes du sang. *Soc. de Biol.* 5 mai 1906.
- Jeannin, Vanverts, Paucot.** — Les phlébites puerpérales. *Soc. Obstétric. de France*, 15^e session, Novembre 1912.
- Katzenstein et Fuld.** — *Soc. de Méd. Berlinoise*, 12 juin 1912.
- Keim.** — Phlébites puerpérales. *Soc. Obstétric. de France*, novembre 1912.
— De la responsabilité de l'accoucheur en cas de phlébite. *La Clinique*, 1^{er} novembre 1912.
- Kunika.** — Coagulabilité chez les ictériques. *Deutsch. Z. für Chirurgie*, septembre 1912.
- Labbé (Marcel).** — Rapport sur l'hémophilie. *Congrès de Médecine*, octobre 1907.
— États hémophiles. *Soc. Méd. des Hôp.*, février 1912.
- Lannoy.** — Morphologie et rôle phys. du globulin. *Biologie médicale*, février 1912.
- Lenoble.** — Maladie de Wehrloff chronique. *Soc. Méd. des Hôp.*, 17 mars 1899.
— La conception des purpura, etc., *Soc. de Biol.*, oct. 1902.
— Thèse Paris, 1898.
- Lenormant.** — Les thromboses par effort. *Presse médicale*, septembre 1912.
- Lesné et Dreyfus.** — Anaphylaxie et incoagulabilité du sang chez le lapin. *Soc. de Biol.*, 30 octobre 1909.
- Le Sourd et Pagniez.** — Un cas de purpura hémorragique avec disparition totale des plaquettes sanguines. *Soc. Méd. des Hôp.*, 12 juillet 1910.
— La rétraction du caillot et les hémato blastes. *Journ. de Phys. et Path. gén.*, juillet 1908.

Le Sourd et Pagniez. — Recherches sur les rôles des plaquettes sanguines. *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 11 janvier 1909.

— La rétraction du caillot sanguin et les plaquettes. Etude expérimentale. 2^e mémoire. *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 19 juillet 1913, page 812 à 882.

Lion (G.). — Rôle des hémotoblastes dans la coagulation. *Soc. Méd. des Hôp.*, 12 juillet 1912.

Lion et Lè Blaye. — Purpura hemorrhagica et tuberculose. *Soc. Méd.*, 9 avril 1910.

Lytchkowsky et Rougentzoff. — De la toxicité des extraits de poumon d'animaux normaux. *Soc. de Biol.*, 12 juillet 1912.

Matséef. — *Thrombose de la veine cave et de ses branches dans l'asystolie.* Thèse Paris, 1911.

Mayer (André). — La coagulation du plasma sanguin. Etude ultra-microscopique, *Soc. de Biol.*, 14 décembre 1907.

Milian. — Influence de la peau sur la coagulabilité du sang, *Soc. de Biol.*, 1901.

— Influence de la peau sur la coagulabilité du sang, *Presse med.*, 1904.

Morawitz. — *Deutsche Archiv. f. klin. Med.*, décembre 1903; février-mars, 1904.

— Action anticoagulante du venin de cobra. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1904.

Morawitz et Bierich. — *Arch. für exper. Path. et Pharm.*, 1906.

Nani. — *Purpura à grandes ecchymoses.* Thèse Paris, 1899.

Nobécourt et Tixier. — Un cas d'hémophilie familiale, traité par la peptone de Witte, *Soc. Méd. des Hôp.*, 21 oct. 1910.

— Considérat. clin. et hématol. sur quelques cas de purpura, *Soc. Méd. des Hôp.*, 22 août 1910.

Nolf. — La coagulation du sang. *Revue gén. des Sc.*, 15 juillet 1909.

— La coagulation du sang. *Arch. intern. de Phys.*, 1904 à 1909.

- Nolf et Herry.** — L'hémophilie. *Rev. de médéc.*, 1909-1910.
- Nolf.** — *Congrès français de médecine*, 1912.
- Pekelharing.** — *Internat. Beitrag f. Reed. Wirchows Festschrift*, 1891.
- Petrone (A).** — *Del Morgagni*, 1897.
- Phocas M. a g.** — Constitution chimique des diastases. *Revue scientifique*, 9 nov. 1912.
- Pinard.** — Thromboses aseptiques atoniques. *Soc. obstétric. de France*, nov. 1912.
- Plicque (A. F.).** — Les hémophilies et hémorr. infect. Causes et traitement. *Bulletin médical*, 7 septembre 1912.
- Rieux.** — *Traité d'hématologie*. Coll. Testut, 1911.
- Robin (A.), Fiesinger (N.), Weill (M. P.).** — *Soc. méd. des hôpitaux*, 9 déc. 1910.
- Syndrome hémorr. précoce et tardif de la fièvre typhoïde. *Revue de médecine*, septembre 1912.
- Roger et Garnier.** — Action des extraits intestinaux sur la coag. *Soc. de Biol.*, 1908.
- Roger.** — Les fonctions du poumon, *Presse médicale*, novembre 1912.
- Sabattani (L.).** — Calcium et citrate trisodique dans la coag. du sang. *Arch. Internat. de Phys.*, 1901.
- Le calcium-ion dans la coag. du sang. *Soc. de Biol.* 14 mai 1902.
- Mécan. du rôle anticoag. du citrate de soude. *J. de Phys. Internat.* 1900-1901.
- Mécan. du rôle anticoag. du citrate de soude. *Soc. de Biol.* 14 mai 1902.
- Mécan. du rôle anticoag. du citrate de soude. *Arch. Ital. de Biol.* 1902. t. XXX.
- Sabrazès.** — *Gazette hebd. des Sc. de Bordeaux.*, 1904.
- Sabrazès et Bonnin.** — Autohémosérothérapie. *Paris Médical*, 2 novembre 1912.
- Schmidt-Mullhein.** — Beitrag zur Kenntniss des Peptons. *Arch. f. Phys.*, 1880.

Sicard et Guttman (René). — Autohémothérapie et Epilepsie. *Soc. Méd. des Hôp.*, juillet 1912.

— 2 cas d'états hémophiliques acquis. Trait. par le nucléinate de soude. *Soc. Méd.*, février 1912.

Stodel. — Influence de la dilution sur le temps de la coagulation *in vitro*. *Soc. de Biol.*, 14 novembre 1903.

Terroine (E.). — Variations de la coag. du sang au cours de grandes saignées. *Soc. de Biol.*, 26 janvier 1907.

Weil (P.-E.). — Communications sur l'hémophilie. *Bulletins de la Soc. Méd. des Hôp. Comptes rendus Acad. des Sciences*, 1905-1910.

Weil (P.-E.) et Claude (O.) — Troubles de coag. du sang dans les néphrites. *Soc. Méd. des Hôp.*, avril 1907.

— La durée des règles, les ménorragies. Troubles de la coagul. sanguine. *Soc. de Biol.*, 27 avril 1912.

— Les ménorragies de la puberté. *Soc. Médicale des Hôp.* 28 juin 1912, *Bulletin Méd.*, 3 juillet 1912.

— Traitement des hémorragies génitales de la femme par le sérum sanguin. *Journ. de Méd. Int.*, 10 octobre 1913.

Weil (P.-E.) et Boyé. — Recherches phys. sur les applic. de sangsues. *Semaine Méd.*, septembre 1905.

— Extraits desséchés de tête de sangsue. *Soc. de Biol.* 27 février 1909, *Soc. de Biol.*, 27 mars 1909.

— Action des lobes hypophysaires sur la coag. du sang. *Soc. de Biol.*, 23 octobre 1909.

Weill et Mouriquand. — Hémorragies hirudiniques. *Pr. méd.* 1911.

Weill (M.-P.). — *Les hémoptysies tuberculeuses*. Thèse, Paris, 1912.

Weill (E.). — Le purpura provoqué : signe du lacet. *Lyon Médical*, 1911.

Wright. — *British Medical Journ.*, 1894.

— *Journ. of Phys.*, 1902.

— *Lancet.*, 1904.

Vierordt. — Die Gerinnungszeit des Blutes. *Arch. f. Heilk.*, 1878.

COULOMMIERS
Imprimerie DESSAINT et C^{ie}.

